

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 mai 2002 (30.05.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/42269 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 209/12, A61K 31/404, A61P 43/00

(74) Mandataire : **VARADY, Peter**; Sanofi-Synthelabo, 174,  
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/03665

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :  
21 novembre 2001 (21.11.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0015158 22 novembre 2000 (22.11.2000) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**SANOI-SYNTHELABO** [FR/FR]; 174, avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BARTH,  
Francis** [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, 34680  
Saint-Georges d'Orques (FR). **CONGY, Chris-  
tian** [FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980  
Saint-Gely-du-Fesc (FR). **GUILLAUMONT, Carole**  
[FR/FR]; Quartier de Jols, Fr-30700 Saint Quentin La  
Poterie (FR). **RINALDI, Murielle** [FR/FR]; 2, rue  
des Fontardies, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR).  
**VASSE, Fabienne** [FR/FR]; 17 rue Gustave, Fr-34000  
Montpellier (FR). **VERNHET, Claude** [FR/FR]; 7 rue des  
Tourmalines, Fr-34000 Montpellier (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

WO 02/42269 A1

(54) Title: 3-ARYLINDOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS CB<sub>2</sub> RECEPTOR AGONISTS

(54) Titre : DERIVES DE 3-AROYLINIXOLE ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'AGONISTES DES RECEPTEURS CB<sub>2</sub>

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), and their preparation and pharmaceutical compositions containing them. Said compounds are CB<sub>2</sub> cannabinoid receptor agonists.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés de formule: (I) ainsi que leur préparation et les compositions phar-  
maceutiques en contenant. Ces composés sont des agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>.

**DERIVES DE 3-AROYLINDOLE ET LEUR  
UTILISATION EN TANT QU' AGONISTES DES  
RECEPTEURS CB<sub>2</sub>.**

5           La présente invention a pour objet de nouveaux composés dérivés de 3-  
aroylindole, agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>, leur procédé de  
préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

          Le  $\Delta^9$ -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner,  
1985 ; In Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

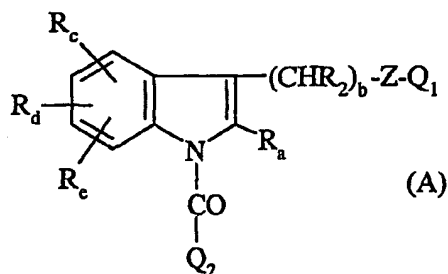
10           De nombreux articles ont décrit non seulement des effets psychotropes des  
cannabinoïdes mais aussi une influence de ces derniers sur la fonction immunitaire  
[HOLLISTER L.E. J. Psychoact. Drugs 24 (1992), 159-164]. La plupart des études *in*  
*vitro* ont montré des effets immunosuppresseurs des cannabinoïdes : l'inhibition des  
réponses prolifératives des lymphocytes T et des lymphocytes B induites par les  
15           mitogènes [Luo, Y.D. et al., Int. J. Immunopharmacol. (1992) 14, 49-56; Schwartz, H.  
et al., J. Neuroimmunol. (1994) 55, 107-115], l'inhibition de l'activité des cellules T  
cytotoxiques [Klein et al., J. Toxicol. Environ. Health (1991) 32, 465-477], l'inhibition  
de l'activité microbicide des macrophages et de la synthèse du TNF $\alpha$  [Arata, S. et al.,  
Life Sci. (1991) 49, 473-479 ; Fisher-Stenger et al. J. Pharm. Exp. Ther. (1993) 267,  
20           1558-1565], l'inhibition de l'activité cytolitique et de la production de TNF $\alpha$  des  
grands lymphocytes granulaires [Kusher et al. Cell. Immun. (1994) 154, 99-108]. Dans  
certaines études, des effets d'amplification ont été observés : augmentation de la  
bioactivité de l'interleukine-1 par les macrophages résidant de souris ou les lignées  
cellulaires macrophagiques différenciées, due à des niveaux accrus de TNF $\alpha$  [Zhu et  
25           al., J. Pharm. Exp. Ther. (1994) 270, 1334-1339 ; Shivers, S.C. et al. Life Sci. (1994)  
54, 1281-1289].

          Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs  
spécifiques de haute affinité, couplés aux protéines G, présents au niveau central  
(Devane et al., Molecular Pharmacology (1988), 34, 605-613) et périphérique (Nye et  
30           al., J. Pharmacol. and Exp. Ther. (1985), 234, 784-791 ; Kaminski et al., Molecular  
Pharmacol. (1992), 42, 736-742 ; Munro et al., Nature (1993), 365, 61-65).

          Les effets centraux des cannabinoïdes relèvent d'un premier type de récepteurs des  
cannabinoïdes (CB<sub>1</sub>) qui est présent principalement dans le cerveau mais aussi à la  
périphérie. Par ailleurs, Munro et al. [Nature (1993) 365, 61-65] ont cloné un second  
35           type de récepteurs des cannabinoïdes, appelé CB<sub>2</sub>, qui est présent à la périphérie et  
plus particulièrement sur les cellules d'origine immune. La présence de récepteurs aux

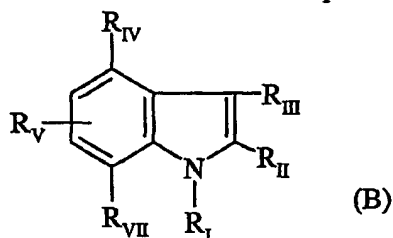
cannabinoïdes CB<sub>2</sub> sur les cellules lymphoïdes peut expliquer l'immunomodulation exercée par les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes évoquée ci-dessus.

Certains dérivés indoliques ont été cités dans l'art antérieur comme présentant une affinité pour les récepteurs CB<sub>2</sub>. Ainsi, le brevet US 5 532 237 décrit des composés de formule :



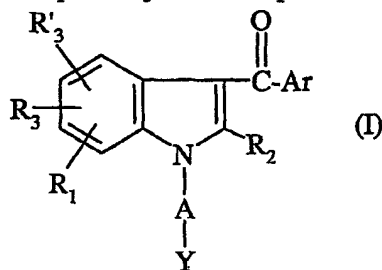
dans laquelle les substituants ont différentes valeurs ;

et la demande de brevet EP 833 818 décrit des composés de formule :



dans laquelle les substituants ont différentes valeurs.

La présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- Ar représente:

a) un phényle mono, di ou trisubstitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi :  
un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un amino, un nitro,  
un hydroxyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfanyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)  
alkylsulfonyle ;

b) un naphtyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène,  
un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle ;

- A représente un radical alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ;

- Y représente un groupe choisi parmi  $SR_4$ ,  $SOR_4$ ,  $SO_2R_4$ ,  $SO_2NR_5R_6$ ,  $N(R_7)SO_2R_4$ ,  $OR_4$ ,  $NR_7SO_2NR_5R_6$  ;
  - $R_1$ ,  $R_3$  et  $R'_3$  représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un hydroxyle, un atome d'halogène, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un trifluorométhyle, un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;
  - $R_2$  représente l'hydrogène ou un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - $R_4$  représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un trifluorométhyle ;
  - $R_5$  et  $R_6$  représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - $R_7$  représente l'hydrogène ou un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- ainsi que leurs sels éventuels et leurs solvats.

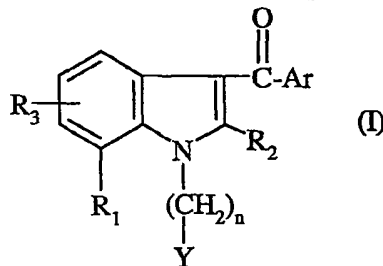
Par halogène, on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

Par alkyle ou alkylidène, on entend un radical linéaire ou ramifié.

Lorsque les composés de formule (I) comprennent un atome de soufre ou un atome de carbone asymétrique, tous les isomères optiques ainsi que leur mélange en proportions quelconques sont objets de l'invention.

Les sels sont en général préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention. Les sels des composés de formule (I) pharmaceutiquement acceptables sont par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le benzènesulfonate, le naphthalènesulfonate, le para-toluènesulfonate, le maléate, le fumarate, le succinate, le citrate, l'acétate, le gluconate, l'oxalate.

La présente invention a tout particulièrement pour objet des composés de formule:



dans laquelle :

- Ar représente:

- a) un phényle mono, di ou trisubstitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : un atome d'halogène, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un trifluorométhyle, un amino, un nitro, un  $(C_1-C_4)$ alcoxy, un  $(C_1-C_4)$ alkylsulfanyle, un  $(C_1-C_4)$ alkylsulfonyle ;
- b) un naphtyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un trifluorométhyle ;

- n représente 2, 3 ou 4 ;
  - Y représente un groupe choisi parmi  $SR_4$ ,  $SOR_4$ ,  $SO_2R_4$ ,  $SO_2NR_5R_6$ ,  $N(R_7)SO_2R_4$ ,  $OR_4$  ;
  - $R_1$  représente un atome d'halogène, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un trifluorométhyle, un  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;
  - $R_2$  représente l'hydrogène ou un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - $R_3$  représente l'hydrogène, un  $(C_1-C_4)$ alkyle ou un halogène ;
  - $R_4$  représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - $R_5$  et  $R_6$  représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - $R_7$  représente l'hydrogène ou un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- ainsi que leurs sels éventuels et leurs solvats.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle  $R_1$  est en position 7 du noyau indole et représente un méthyle, un atome de chlore ou de brome ainsi que les composés de formule (I) dans laquelle  $R_2$  représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle, particulièrement un méthyle.

Les composés de formule (I) dans laquelle  $R_3$  est l'hydrogène ou  $R_3$  est en position 6 du noyau indole et représente un atome de chlore ou un méthyle sont préférés.

Les composés de formule (I) dans laquelle  $R'_3$  est l'hydrogène sont préférés.

Les composés de formule (I) dans laquelle Ar représente un phényle mono ou disubstitué par un atome d'halogène, un méthyle, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylsulfanyle, un méthylsulfonyle sont préférés.

Les composés de formule (I) dans laquelle Y représente  $SO_2R_4$  ou  $NH SO_2R_4$  sont également préférés ; particulièrement lorsque  $R_4$  représente un méthyle ou un éthyle.

Ainsi, on préfère tout particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle :

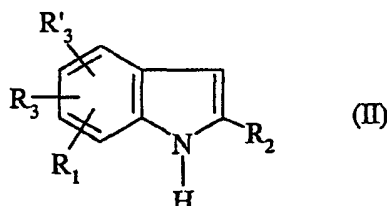
- Ar représente un phényle mono ou disubstitué par un atome d'halogène, un méthyle, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylsulfanyle, un méthylsulfonyle ;
- A représente un groupe  $(CH_2)_n$  ;
- n représente 2, 3 ou 4 ;
- Y représente  $SO_2R_4$  ou  $NHSO_2R_4$  ;
- $R_1$  représente un méthyle, un atome de chlore ou de brome, en position 7 du noyau indole ;
- $R_2$  représente un méthyle ;
- $R_3$  est l'hydrogène ou  $R_3$  représente soit un atome de chlore, soit un méthyle, en position 6 du noyau indole ;

- R'<sub>3</sub> est l'hydrogène ;
  - R<sub>4</sub> représente un méthyle ou un éthyle ;
- ainsi que leurs sels éventuels et leurs solvats.

La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), de leurs sels éventuels et de leurs solvats.

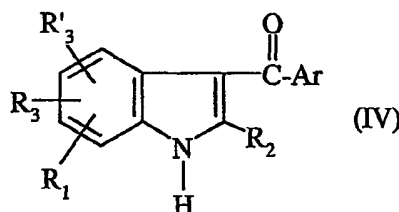
Un procédé selon l'invention, appelé procédé A, est caractérisé en ce que :

a) on traite un indole de formule :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I), par un halogénure de méthylmagnésium et par un halogénure d'acide de formule ArCOHal (III), dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ;

b) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par un halogénure de formule Hal-A-Y (V) dans laquelle -A- et Y sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, en présence d'une base.

Le cas échéant, le composé de formule (I) ainsi obtenu, est transformé en l'un de ses sels ou solvats.

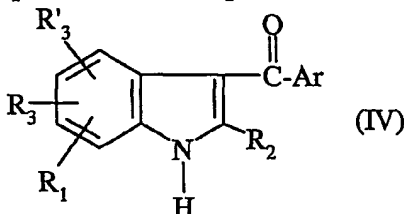
A l'étape a) du procédé ci-dessus, l'acylation est effectuée dans un solvant inerte tel que l'éther.

A l'étape b), on opère en présence d'une base telle que le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium, un hydruure tel que l'hydruure de sodium ou un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de potassium ; et dans un solvant tel que toluène, DMSO ou DMF, à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant. De façon particulière, lorsque la base utilisée est un hydroxyde de métal alcalin, on peut également effectuer l'étape b) en présence de tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine (TDA-1), comme décrit dans Tetrahedron Lett.,

1987, 28, 2963 ou d'un sel d'ammonium quaternaire, tel que l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium.

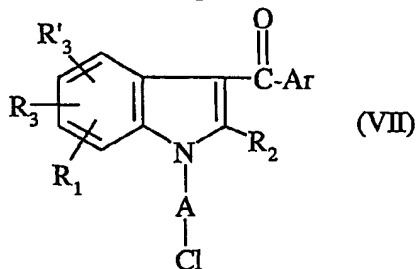
Il existe une variante de procédé A, appelée précédé A<sub>1</sub>, caractérisé en ce que l'étape b) du procédé A est modifiée de la façon suivante :

- 5      b1) on traite le composé obtenu à l'étape a) de formule :



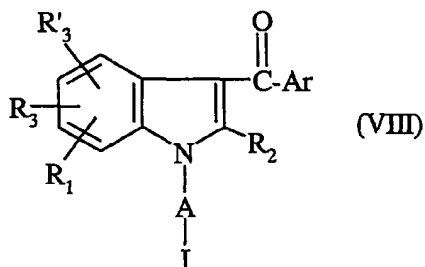
par un composé de formule Z-A-Cl (VI), dans laquelle Z représente soit un groupe hydroxyle soit un atome d'halogène, de préférence le brome ; et -A- est tel que défini pour (I) ;

- 10      b2) éventuellement, on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par l'iodure de sodium ;

- b3) on traite le composé ainsi obtenu à l'étape b1 de formule (VII) ou à l'étape b2) de formule :



15

par un anion Y<sup>⊖</sup>, Y étant tel que défini pour un composé de formule (I) pour former le composé de formule (I).

20

Lorsque Z représente un atome d'halogène, l'étape b1) est effectuée en présence d'une base, lorsque Z représente un groupe hydroxyle, l'étape b1) est effectuée en présence de triphénylphosphine et diéthylazodicarboxylate dans un solvant tel que le dichlorométhane.

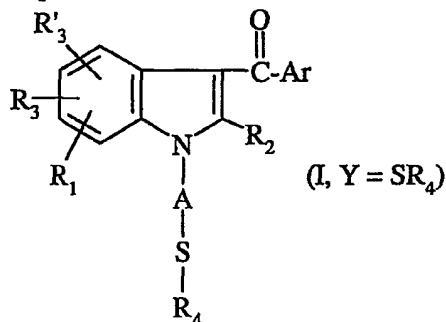
A l'étape b2), lorsque celle-ci est réalisée, on utilise un solvant tel que l'acétonitrile, l'acétone ou un autre solvant cétonique.

Pour effectuer l'étape b3), on utilise un anion obtenu par réaction d'un composé de formule YH (IX) avec NaH dans un solvant tel que le DMF.

5 Le procédé A<sub>1</sub> est particulièrement préféré pour préparer des composés de formule (I) dans laquelle Y représente SR<sub>4</sub> ou NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>.

Selon une autre variante du procédé A, appelée procédé A<sub>2</sub>, on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe SOR<sub>4</sub> ou un groupe SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe SR<sub>4</sub>. Ce procédé est caractérisé en ce que après l'étape b) du procédé A ou l'étape b2) 10 ou b3) du procédé A<sub>1</sub>, on effectue l'étape supplémentaire suivante :

c1) on traite le composé obtenu de formule :



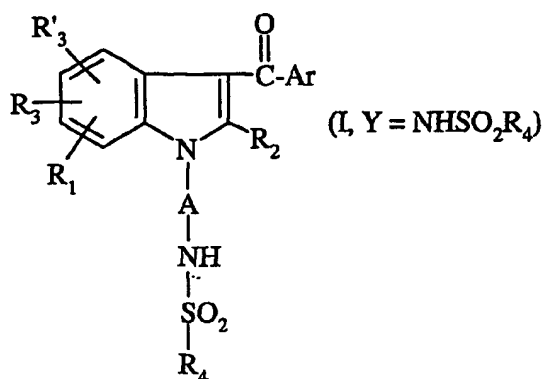
par un agent oxydant.

15 Comme agent oxydant, on peut utiliser l'eau oxygénée ou l'acide 3-chloroperbenzoïque ; selon le nombre d'équivalents d'oxydant utilisé et selon la température de la réaction, on obtient un sulfoxyde (I, Y = SOR<sub>4</sub>) ou une sulfone (I, Y = SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>).

20 Selon une autre variante du procédé A, appelée procédé A<sub>3</sub>, on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe N(R<sub>7</sub>) SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> dans laquelle R<sub>7</sub> est différent de H, à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>. Ce procédé est caractérisé en ce que, après l'étape b) du procédé A ou l'étape b2) ou b3) du procédé A<sub>1</sub>, on effectue l'étape supplémentaire suivante :

25 c2) on traite le composé obtenu de formule :



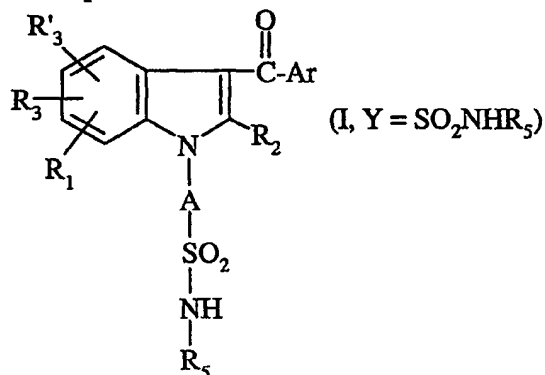


par un agent alkylant, en présence d'une base.

Comme agent alkylant on utilise, par exemple, un sulfate de dialkyle de formule SO<sub>4</sub>(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub> ou un halogénure d'alkyle de formule R<sub>7</sub>Hal, formules dans lesquelles R<sub>7</sub> est tel que défini pour les composés de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence l'iode, en présence d'une base, telle que l'hydru de sodium par exemple.

Selon encore une autre variante du procédé A, appelé procédé A<sub>4</sub>, on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe SO<sub>2</sub>NHR<sub>5</sub>. Ce procédé est caractérisé en ce que, après l'étape b) du procédé A ou l'étape b2) ou b3) du procédé A<sub>1</sub>, on effectue l'étape supplémentaire suivante :

c3) on traite le composé obtenu de formule :



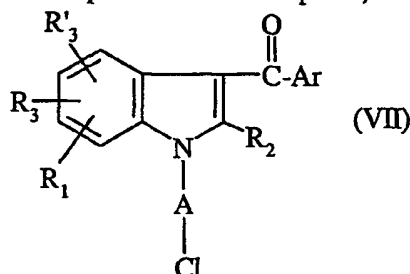
par un agent alkylant, en présence d'une base.

Comme agent alkylant on utilise, par exemple, un sulfate de dialkyle de formule SO<sub>4</sub>(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub> ou un halogénure d'alkyle de formule R<sub>6</sub>Hal, formules dans lesquelles R<sub>6</sub> est tel que défini pour les composés de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence l'iode, en présence d'une base telle que l'hydru de sodium.

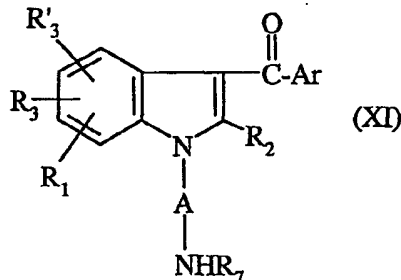
Lorsque l'on souhaite préparer un composé selon l'invention de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe  $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_4$  ou un groupe  $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ , on peut utiliser une variante du procédé A, appelée procédé A5.

Ce procédé est caractérisé en ce que :

- 5 b4) on transforme le composé obtenu à l'étape b1) de formule :



en un composé de formule :



dans laquelle  $\text{R}_7$  est tel que défini pour (I) ;

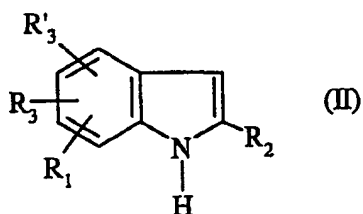
- 10 c4) on traite par un halogénure de formule  $\text{HalSO}_2\text{R}_4$  ou respectivement  $\text{HalSO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$  dans laquelle  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  ont les significations données ci-dessus pour (I).

- 15 L'étape b4) peut être réalisée par différents procédés connus de l'homme de l'art, par exemple la réaction de Delépine (Synthesis, 1979, p. 161-179), la réaction de Gabriel (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1998, 7, 919-930 ou la réaction d'Hebrard (Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 1938).

L'étape c4) peut être réalisée en présence d'une base telle que la triéthylamine.

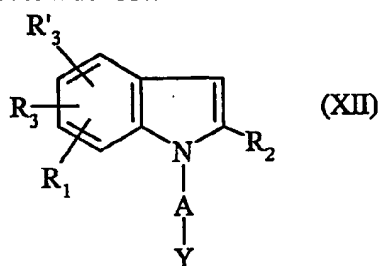
- 20 Selon une méthode alternative du procédé A décrit ci-dessus et de ses variantes, on peut effectuer d'abord l'alkylation de l'azote indolique puis effectuer l'acylation du composé ainsi obtenu. Ce procédé alternatif, appelé procédé B, est caractérisé en ce que :

- i) on traite un indole de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R'_3$  sont tels que définis pour le composé de formule (I) par un halogénure de formule Hal-A-Y (V) dans laquelle -A- et Y sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, en présence d'une base ;

ii) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par un halogénure d'acide de formule  $ArCOHal$  (III) dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule (I) et Hal est un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome.

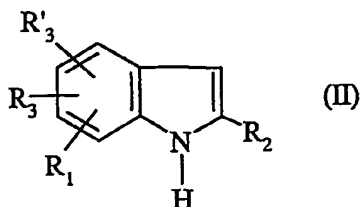
Le cas échéant, le composé de formule (I) ainsi obtenu est transformé en l'un de ses sels ou solvats.

L'étape i) du procédé ci-dessus est réalisée dans les conditions décrites pour l'étape b) du procédé A. L'étape ii) est réalisée dans les conditions de Friedel et Crafts, en présence d'un acide de Lewis tel qu' $AlCl_3$  ou le dichlorure d'éthylaluminium dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane, selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 1995, 38, 3094.

Il existe différentes variantes de l'étape i) du procédé B. Ces variantes correspondent à ce qui a été décrit pour le procédé A. Ces variantes constituent également un objet de la présente invention.

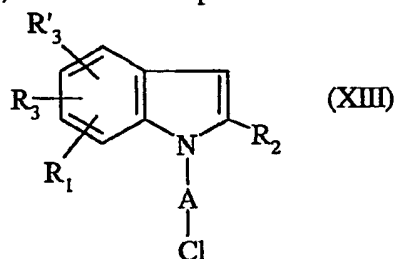
Ainsi la variante B<sub>1</sub> du procédé B est caractérisée en ce que :

i1) on traite un indole de formule :



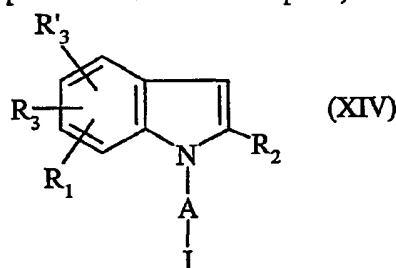
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  sont tels que définis pour le composé de formule (I), avec un composé de formule  $Z-A-Cl$  (VI) dans laquelle  $-A-$  est tel que défini pour le composé de formule (I) et  $Z$  représente un groupe hydroxyle ou un atome d'halogène, de préférence le brome ;

- 5 i2) éventuellement, on traite le composé ainsi obtenu de formule :



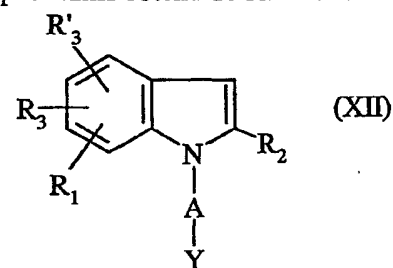
par l'iodure de sodium ;

- i3) on traite le composé ainsi obtenu à l'étape i1) ou à l'étape i2) de formule :



- 10 par un anion de formule  $Y^-$ ,  $Y$  étant tel que défini pour un composé de formule (I) ;

- ii) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par un halogénure d'acide de formule  $ArCOHal$  (III) dans laquelle  $Ar$  est tel que défini pour le composé de formule (I) et  $Hal$  est un atome d'halogène, de préférence le chlore.

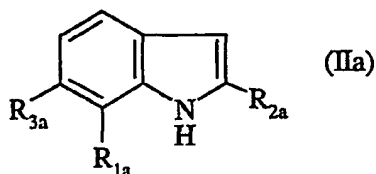
- 15 Le cas échéant, le composé de formule (I) ainsi obtenu est transformé en l'un de ses sels ou solvats.

De façon particulière, lorsque l'on souhaite préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $A$  est  $(CH_2)_2$ , on peut utiliser des techniques connues de l'homme de l'art pour introduire la chaîne alkyle de longueur appropriée dans une des étapes, soit de la méthode A, soit de la méthode B.

20

Les indoles de formule (II) sont connus ou préparés par des méthodes connues telles que décrites dans J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 5495 et 1974, 96, 5512 ou dans Tetrahedron Lett., 1989, 30, 2129.

Les indoles de formule :



5

dans laquelle :

- $R_{1a}$  représente un atome de chlore ou de brome ou un méthyle ;
- $R_{2a}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle, de préférence le méthyle ;
- $R_{3a}$  représente l'hydrogène, un atome de chlore ou de brome ou un méthyle ;

10

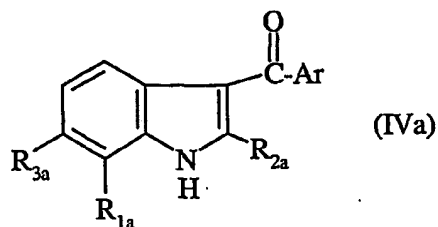
sont nouveaux et constituent un objet de la présente invention.

Les composés de formule  $ArCOCl$  (III) sont connus ou préparés par des méthodes connues.

Les composés de formule  $Hal(CH_2)_nY$  (V) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Par exemple, on peut préparer un  $\omega$ -bromométhylsulfanylalkyle à partir d'un  $\omega$ -hydroxyméthylsulfanylalkyle par action de  $PBr_3$ .

15

Les composés intermédiaires de formule :



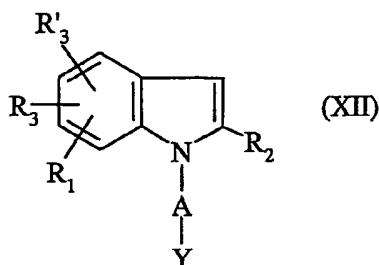
dans laquelle :

- $R_{1a}$  représente un atome de chlore ou de brome ou un méthyle;
- $R_{2a}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle, de préférence le méthyle ;
- $R_{3a}$  représente l'hydrogène, un atome de chlore ou de brome ou un méthyle ;
- Ar est tel que défini pour les composés de formule (I) ;

20

sont nouveaux et constituent un objet ultérieur de l'invention.

Les composés intermédiaires de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Y et A sont tels que définis pour (I) sont nouveaux et représentent un objet ultérieur de la présente invention.

Les composés selon l'invention ont montré une bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes ( $CB_2$ ) et une affinité *in vitro* nettement plus faible pour les récepteurs aux cannabinoïdes ( $CB_1$ ) qu'il s'agisse de récepteurs humains ou de récepteurs de rongeur. Les essais de liaison par affinité (binding) ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Devane et al. (Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613), avec des membranes issues de lignée cellulaires dans lesquelles les récepteurs  $CB_1$  (Matsuda et al., Nature 1990, 346, 561-564) et  $CB_2$  (Munro et al., Nature 1993, 365, 61-65) ont été exprimés. Pour les récepteurs humains, l'affinité *in vitro* aux cannabinoïdes  $CB_2$  exprimé sous forme de  $K_i$  (constante d'inhibition) est de l'ordre du nM et le rapport entre l'affinité pour les récepteurs  $CB_1$  et celle pour les récepteurs  $CB_2$  est d'au moins 100.

D'autre part les composés selon l'invention se comportent *in vitro* comme des agonistes spécifiques des récepteurs humains aux cannabinoïdes  $CB_2$  versus  $CB_1$ , ils diminuent la production d'AMPc dans les cellules stimulées par de la forskoline et ce en inhibant l'adénylate cyclase. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Matsuda et al., Nature 1990, 346, 561-564.

Les composés selon l'invention possèdent également une affinité *in vivo* pour les récepteurs aux cannabinoïdes présents au niveau de la rate de souris lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284, 644-650.

Ainsi les composés des exemples 7, 44, 46, 72, 89, 106, 120, 130, 132 pour lesquels le rapport entre l'affinité pour les récepteurs  $CB_1$  et celle pour les récepteurs  $CB_2$  est compris entre 400 et 4000 sont actifs par voie orale avec une  $DE_{50}$  comprise entre 0,2 mg/kg et 20 mg/kg.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels ou solvats, pharmaceutiquement acceptable pour la préparation de médicaments destinés à prévenir ou à traiter toute pathologie dans laquelle les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub> sont impliqués.

5 On peut par exemple citer les maladies ou affections suivantes :

les désordres du système immunitaire, notamment les maladies autoimmunes : psoriasis, lupus érythémateux, maladies du tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's, spondylarthrite ankylosante, arthrite rhumatoïde, arthrite réactionnelle, spondylarthrite indifférenciée, maladie de Behcet's, anémies autoimmunes  
10 hémolytiques, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, amyloses, le rejet de greffe, les maladies affectant la lignée plasmocytaire ; les maladies allergiques: hypersensibilité retardée ou immédiate, rhinite allergique, dermatite de contact, conjonctivite allergique ; les maladies infectieuses parasitaire, virale ou bactérienne : SIDA, méningites ; les maladies inflammatoires, notamment les maladies articulaires :  
15 arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, maladie du colon irritable syndrome de colon irritable (en anglais IBD : inflammatory bowel disease et IBS : irritable bowel syndrome) ; l'ostéoporose ; la douleur : les douleurs chroniques de type inflammatoire, les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques ; les affections oculaires : hypertension oculaire, glaucome ; les affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires, asthme, bronchite chronique, obstruction chronique des voies respiratoires (en anglais COPD : chronic obstructive pulmonary disease), emphysème ; ; les maladies du système nerveux central et les maladies neurogénératives : syndrome de Tourette, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée, chorée de Huntington,  
25 épilepsie, psychoses, dépression, lésions de la moëlle épinière ; la migraine, les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier ceux consécutifs à une chimiothérapie ; les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, artériosclérose, crise cardiaque, ischémie cardiaque ; l'ischémie rénale ; les cancers : les tumeurs bénignes de la peau, papillomes et tumeurs cancéreuses, les tumeurs de la prostate, les tumeurs cérébrales (glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaires, astrocytomes, astroblastomes, épendymomes, oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuro-épithéliomes, tumeur de l'épiphyse, épendymoblastomes, neuroectodermique, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes malins, schwénnomes) ; les maladies  
30 gastro-intestinales ; l'obésité.  
35

L'utilisation des composés selon l'invention pour la prévention et/ou le traitement des maladies ci-dessus mentionnées, ainsi que pour la préparation de médicaments destinés à traiter ces maladies fait partie intégrante de l'invention.

5 Les composés de formule (I) ci-dessus, ou l'un de leurs sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,1 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

10 Pour leur utilisation comme médicaments, les composés de formule (I) sont généralement administrés en unités de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.

15 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), ou l'un de ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes  
25 d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés ou de gélules, on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un mélange d'excipients pharmaceutiques qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, le mannitol, la cellulose microcristalline, l'amidon, le phosphate dicalcique, de liants comme par exemple la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, des délitants comme la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carboxyméthylcellulose réticulée, la croscarmellose de sodium, des agents d'écoulement comme la silice, le talc, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate  
30 35 le glycérol, le stéaryl fumarate de sodium.



Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium, le polysorbate 80, le poloxamer 188 peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud (hot-melt).

5 Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

10 Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique).

Elles peuvent contenir non seulement une formulation solide formulée comme précédemment pour les comprimés mais aussi des liquides ou des semi-solides.

15 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

20 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

25 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol.

30 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80 ou le poloxamer 188. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

35 Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres, des sprays.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif peuvent être en solution alcoolique, des sprays.

5 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane, des substituts de fréon ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

10 Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

15 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

20 Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,1 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 0,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

25 Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

30 Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des composés de formule (I), ou de l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

35 Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention.

Les composés selon l'invention pourront également être utilisés pour la préparation de compositions à usage vétérinaire.

De plus, les composés selon l'invention, tel quel ou sous forme radiomarquée peuvent être utilisés comme outils pharmacologiques chez l'homme ou chez l'animal, pour la détection et la marquage des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub>.

Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toute fois la limiter.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

TDA-1 : tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine

Ether chlorhydrique : solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique

Triton B : N-benzyltriméthylammonium hydroxyde

F : point de fusion

TA : température ambiante

Eb : température d'ébullition

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN <sup>1</sup>H) sont enregistrés à 200 MHz dans du DMSO-d<sub>6</sub>, en utilisant le pic du DMSO-d<sub>6</sub> comme référence. Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en parties par million (ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s : singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; td : triplet dédoublé ; q : quadruplet ; qt : quintuplet ; m : massif ; mt : multiplet ; sp : septuplet.

Préparation des indoles de formule (II).

Préparation 1.1

2-méthyl-7-chloro-1H-indole.

Sous atmosphère d'azote, on place 42,1 g de 2-chloronitrobenzène dans 850 ml de THF. On refroidit à -40°C puis on ajoute goutte à goutte, 1,6 l de bromure d'isopropénymagnésium 0,5M dans le THF. Après 1 heure à -40°C sous agitation, on hydrolyse par 400 ml d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite 2 fois à l'éther. On sèche puis évapore la phase organique et le résidu est

chromatographié sur silice en éluant par du toluène. On obtient 20,3 g du composé attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 2,4 : s : 3H ; 6,2 : s : 1H ; 6,9 : t : 1H ; 7,1 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H ; 11,2 : se : 1H.

5 Préparation 1.2

2-méthyl-7-isopropyl-1*H*-indole.

On prépare 1570 ml de solution 0,5 M de bromure d'isopropenylmagnésium dans le THF que l'on refroidit à -45°C. On coule lentement cette solution refroidie sur une solution de 43,3 g de 2-isopropylnitrobenzène dans 400 ml de THF placée sous azote. On refroidit le milieu réactionnel à -40°C puis on maintient sous agitation à cette température pendant 1 heure et demie. On verse le milieu réactionnel sur 1 litre de solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. La phase aqueuse est extraite 2 fois à l'éther puis au DCM ; on lave par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée puis évaporée et le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (2/8 ; v/v). On obtient 23,7 g du composé attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,1 : d : 6H ; 2,4 : s : 3H ; 3,3 : mt : 1H ; 6 : s : 1H ; 6,7 et 7,2 : 2mt : 3H ; 10,8 : se : 1H.

Préparation 1.3

7-Bromo-2-éthyl-1*H*-indole.

On place 2,4 g de magnésium dans un ballon et on le recouvre par 10 ml de THF. On ajoute 1 g de 2-bromo-1-butène puis 10 ml de THF, puis à nouveau, 12,5 g de 2-bromo-1-butène dans 30 ml de THF. On observe un échauffement du milieu réactionnel, puis on chauffe à 60°C pendant 30 minutes après la fin de la réaction d'addition. On refroidit ensuite à -20°C, on ajoute 20 ml de THF puis on ajoute 6,7 g de 2-bromonitrobenzène à -20°C. On laisse revenir à TA. Le milieu réactionnel est versé sur 200 ml d'une solution de NaCl saturée. On extrait à l'éther puis on évapore et on reprend par DCM. La phase organique est lavée à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche, évapore puis, le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (9,5/0,5 ; v/v). On obtient 3,45 g du composé attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,3 : t : 3H ; 2,8 : q : 2H ; 6,2 : s : 1H ; 6,8 : t : 1H ; 7,2 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H ; 11 : se : 1H.

Préparation 1.4

2-Méthyl-7-éthyl-1*H*-indole.

A 1,6 l de bromure d'isopropenylmagnésium 0,5M dans le THF, on ajoute goutte à goutte, une solution de 36,5 g de 2-éthylnitrobenzène dans 250 ml de THF à -20°C.

On maintient le milieu réactionnel à -20°C sous agitation pendant 2 heures puis on verse le milieu sur 800 ml de solution saturée de NaCl. On laisse décanter puis on extrait à l'éther. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (1/9 ; v/v). On obtient 23,75 g du composé attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,3 : t : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 2,8 : q : 2H ; 6,2 : s : 1H ; 6,8 : m : 2H ; 7,2 : d : 1H ; 10,8 : se : 1H.

#### Préparation 1.5

##### 7-Bromo-2-méthyl-1H-indole.

On place 27,0 g de 2-bromonitrobenzène dans 400 ml de THF. On place le milieu sous azote et on refroidit à -55°C puis on ajoute goutte à goutte, 800 ml de bromure d'isopropénymagnésium 0,5 M dans le THF. On laisse sous agitation pendant 1 heure puis on verse le milieu dans une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . On extrait à l'éther, évapore puis reprend au DCM. On lave par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (1/9 ; v/v). On obtient 10,7 g du composé attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 2,4 : s : 3H ; 6,2 : s : 1H ; 6,9 : t : 1H ; 7,2 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H ; 11,2 : se : 1H.

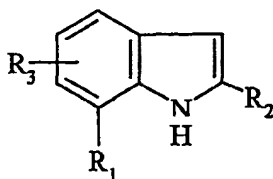
#### Préparation 1.6

##### 6,7-dichloro-2-méthyl-1H-indole.

On introduit sous azote 1600 ml de bromure d'isopropénymagnésium 0,5 M dans le THF, on refroidit à -20°C et ajoute 51,2 g de 2,3-dichloronitrobenzène dans 250 ml de THF anhydre puis on laisse 1 heure sous agitation à -20°C. On verse le milieu réactionnel à -20°C sur 1 litre de solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , on dilue avec  $\text{Et}_2\text{O}$  puis on lave 2 fois la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . On réunit les phases organiques que l'on concentre à sec. On extrait au DCM, lave 2 fois à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche puis évapore et on chromatographie le résidu sur un mélange hexane/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 24,27 g du composé attendu, F = 70-71°C

On a également préparé les dérivés d'indole décrits dans le tableau 1 ci-après :

TABLEAU 1



Préparations	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	F°C/RMN : $\delta$ (ppm)
1.7	Cl	Me	5-Cl	56°C
1.8	Br	Me	6-Me	67-68°C
1.9	Cl	Me	6-Me	2,35 : s : 3H ; 3,85 : s : 3H ; 6,15 : s : 1H ; 6,85 : d : 1H ; 7,15 : d : 1H ; 11,20 : s : 1H
1.10	Me	Me	6-Cl	2,40 : s : 3H ; 2,45 : s : 3H ; 6,15 : s : 1H ; 7 : d : 1H ; 7,30 : d : 4H ; 11 : s : 1H
1.11	F	Me	H	2,40 : s : 3H ; 6,20 : mt : 1H ; 6,70-7,30 : m : 3H ; 11,30 : s : 1H
1.12	Br	Et	H	1,20 : t : 3H ; 2,70 : q : 2H ; 6,20 : d : 1H ; 6,40-7,40 : m : 3H ; 11,00 : se : 1H
1.13	Et	Me	H	1,2 : t : 3H ; 2,30 : s : 3H ; 2,75 : q : 2H ; 6,00 : s : 1H ; 6,60-7,20 : m : 3H ; 10,70 : se : 1H
1.14	Cl	Et	H	1,30 : t : 3H ; 2,80 : q : 2H ; 6,25 : s : 1H ; 6,80-7,60 : m : 3H ; 11,20 : se : 1H
1.15	Cl	Me	4-Cl	2,40 : s : 3H ; 6,20 : s : 1H ; 6,80-7,10 : m : 2H ; 11,55 : se : 1H
1.16	Cl	Me	4-Me	2,35 : s : 6H ; 6,15 : s : 1H ; 6,65 : d : 1H ; 6,85 : d : 1H ; 11,05 : se : 1H

## EXEMPLE 1 (Procédé B)

(7-Chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfanyl)propyl)-1H-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

5 I : R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = R'<sub>3</sub> = H, Ar = 2,3-dichlorophényle, Y = -S-Me, A = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n = 3.

A) 1-Bromo-3-méthylsulfanylpropane.

Sous agitation, à 0°C, on mélange 24 g de PBr<sub>3</sub> à 20 g de 3-(méthylsulfanyl)-1-propanol. On laisse revenir à TA puis on chauffe le milieu à 100°C pendant 1 heure.  
10 On laisse refroidir à TA puis on refroidit dans un bain de glace. On reprend au

benzène puis on extrait par du toluène. On lave par une solution à 1 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , par de l'eau puis par une solution saturée de  $\text{NaCl}$ . On sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , concentre puis distille pour obtenir 3,6 g du composé attendu.

B) 7-Chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfanyl)propyl)-1*H*-indole.

5 On mélange sous agitation 1,5 g de 7-chloro-2-méthyl-1*H*-indole avec 1,1 g de potasse broyée et 0,2 g de  $\text{TDA}_1$ . On laisse 2 heures sous agitation à TA puis on ajoute goutte à goutte, 3,1 g de 1-bromo-3-méthylsulfanylpropane et on chauffe à reflux pendant 24 heures. On ajoute à nouveau de la potasse broyée (0,5 g),  $\text{TDA}_1$  (0,1 g) et 1,6 g de 1-bromo-3-méthylsulfanylpropane. Après 9 heures de chauffage à  
10 reflux, on ajoute à nouveau 1,6 g de 1-bromo-3-méthylsulfanylpropane et on chauffe 24 heures à reflux. On laisse revenir à TA puis on extrait au toluène. La phase organique est lavée par une solution d' $\text{HCl}$  à 10 %, de l'eau, puis une solution saturée de  $\text{NaCl}$ . On sèche, évapore, puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 1,87 g du composé attendu.

15 RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,9 : mt : 2H ; 2,1 : s : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 2,5 : mt : 2H ; 4,5 : t : 2H ; 6,3 : s : 1H ; 6,9 : t : 1H ; 7,1 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H.

C) (7-Chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfanyl)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

20 Sous atmosphère d'azote, on mélange en agitant 1,87 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml de DCM et 2,06 g de chlorure de 2,3-dichlorobenzoyl. On abaisse la température à  $-5^\circ\text{C}$  puis on ajoute goutte à goutte, 9 ml de dichloroéthylaluminium 1,8M dans le toluène. On laisse revenir à TA et on maintient sous agitation pendant 24 heures. Le milieu est extrait au DCM, la phase organique est  
25 lavée par une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , de l'eau puis une solution saturée de  $\text{NaCl}$ . On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/toluène (50/50 ; v/v). Le produit obtenu est cristallisé dans un mélange éthanol/heptane. On obtient 900 mg du composé attendu,  $F = 87^\circ\text{C}$ .

RMN :  $\delta$  (ppm) : 2 : qt : 2H ; 2,1 : s : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 2,6 : t : 2H ; 4,6 : mt : 2H ; 7 à 7,9 : m : 6H.

30 EXEMPLE 2 (Procédé  $A_2$ )

(7-Chloro-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfonyl)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-2,3-dichlorophényl)méthanone.

I :  $R_1 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ,  $R_3 = R'_3 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = 2,3\text{-dichlorophényle}$ ,  $\text{Y} = \text{SO}_2\text{Me}$ ,  $\text{A} = (\text{CH}_2)_n$ ,  $n = 3$ .

35 On place 0,73 g du composé de l'Exemple 1 dans 5 ml de DCM. On abaisse la température à  $0^\circ\text{C}$  puis on ajoute goutte à goutte, 1,03 g d'acide 3-chloroperbenzoïque

dilué dans 10 ml de DCM et on laisse sous agitation pendant 24 heures à TA. Le milieu est extrait au DCM puis on lave par une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 5 %, par de l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore ; le produit obtenu est cristallisé dans un mélange éther/hexane. On obtient 530 mg du composé attendu,  $F = 127^\circ\text{C}$ .

RMN :  $\delta$  (ppm) : 2,2 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 3,0 : s : 3H ; 3,3 : mt : 3H ; 4,7 : t : 2H ; 7,1 : t : 1H ; 7,2 à 7,6 : m : 4H ; 7,8 : dd : 1H.

#### EXEMPLE 3 (Procédé B<sub>1</sub>)

N-(3-(7-Chloro-3-(2-fluoro-3-trifluorométhylphényl)-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

I :  $\text{R}_1 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}'_3 = \text{H}$ , Ar = 2-fluoro-3-trifluorométhylphényle, Y =  $\text{NH}\text{SO}_2\text{Me}$ , A =  $(\text{CH}_2)_n$ ,  $n = 3$ .

A) 7-chloro-1-chloropropyl-2-méthyl-1*H*-indole.

Sous azote, on place 40 g de 7-chloro-2-méthyl-1*H*-indole dans 60 ml de toluène avec 2,8 g de KOH. Après 30 minutes sous agitation à TA, on ajoute 7,7 g de 3-chloro-1-bromopropane puis on chauffe à reflux pendant 3 heures. Le milieu est extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, par une solution d'HCl à 10 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl. On sèche, on évapore et on obtient 6,19 g du composé attendu.

B) N-(3-(7-Chloro-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide

Sous azote, on prépare un mélange contenant 2,2 g de NaH à 60 % dans l'huile et 170 ml de DMF que l'on refroidit à  $0^\circ\text{C}$ . On ajoute 4,0 g de  $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$  puis on laisse revenir à TA et on ajoute 5,0 g du composé de l'étape précédente. On chauffe à  $130^\circ\text{C}$  pendant 6 heures. Le milieu est extrait au DCM, la phase organique est lavée à l'eau puis par une solution de NaCl saturée. On sèche, on évapore, puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (30/70 ; v/v). On obtient 1,92 g du composé attendu.

C) N-(3-(7-Chloro-3-(2-fluoro-3-trifluorométhylphényl)-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

Sous azote, on mélange 0,80 g du composé de l'étape précédente, 0,90 g de chlorure de 2-fluoro-3-trifluorométhylbenzoyle dans 60 ml de DCM. On abaisse la température à  $0^\circ\text{C}$  puis on ajoute 34 ml de dichloroéthylaluminium, 1,8 M dans le toluène. On laisse revenir à TA puis on agite le milieu pendant 15 heures. On extrait au DCM. La phase organique est lavée à l'eau, par une solution saturée de NaCl. On sèche, on évapore. Le produit est cristallisé dans un mélange DCM-éther. On obtient 550 mg du composé attendu,  $F = 168^\circ\text{C}$ .



RMN :  $\delta$  (ppm) : 2 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 3,0 : s : 3H ; 3,2 : mt : 2H ; 4,7 : mt : 2H ; 7 à 7,5 : m : 3H ; 7,7 : t : 1H ; 8 : t : 1H ; 8,2 : t : 1H.

#### EXEMPLE 4 (Procédé A)

5 (7-Isopropyl-2-méthyl-1-((2-éthylsulfanyl)éthyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

I :  $R_1 = iPr$ ,  $R_2 = Me$ ,  $R_3 = R'_3 = H$ , Ar = 2,3-dichlorophényle, Y = -S-Et, A =  $(CH_2)_n$ ,  $n = 2$

A) (7-Isopropyl-2-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

10 On refroidit à  $-5^\circ C$  120 ml de THF anhydre et on ajoute 36 ml de bromure de méthylmagnésium 3M dans l'éther. On refroidit à  $-30^\circ C$  puis on ajoute goutte à goutte, 15 g de 7-isopropyl-2-méthyl-1*H*-indole. On laisse 1 heure sous agitation entre  $-20^\circ C$  et  $-30^\circ C$  puis on ajoute goutte à goutte, 30,9 g de chlorure de 2,3-dichlorobenzoyl dissous dans 120 ml de THF. On laisse revenir à TA puis on verse le milieu sur 300 ml d'une solution saturée de  $NH_4Cl$ . On décante, évapore puis reprend au DCM.

15 On lave par une solution saturée de NaCl puis on sèche et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (3/7 ; v/v).

B) (7-Isopropyl-2-méthyl-1-((2-éthylsulfanyl)éthyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

20 On mélange 0,7 g de soude pilée, 1,5 g du composé de l'étape précédente, 0,15 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium et 2,2 g de 1-chloro-1-éthylsulfanyléthane. On ajoute 60 ml de toluène puis 0,2 g d'eau et on chauffe à reflux pendant 3 jours. On refroidit le milieu puis on le verse sur de l'eau (200 ml). On extrait par 100 ml d'éther, lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (15/85 ; v/v). On obtient 0,85 g du composé attendu.

25

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,1 : t : 3H ; 1,25 : d : 6H ; 2,3 à 2,6 : m : 5H ; 2,8 : t : 2H ; 3,45 : sp : 1H ; 4,4 : t : 2H ; 6,9 à 7,8 : m : 6H.

#### EXEMPLE 5 (Procédé A)

30 (7-Bromo-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfanyl)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone).

I :  $R_1 = Br$ ,  $R_2 = Me$ ,  $R_3 = R'_3 = H$ , Ar = 2,3-dichlorophényle, Y = S- $CH_3$ , A =  $(CH_2)_n$ ,  $n = 3$ .

A) (7-Bromo-2-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone).

35 On place 10,7 g de 7-bromo-2-méthyl-1*H*-indole dans 100 ml de THF et on refroidit à  $-10^\circ C$ . A cette température, on ajoute 22 ml de bromure de méthylmagnésium 3M dans l'éther. On laisse revenir à TA puis on refroidit à  $-5^\circ C$  et

on ajoute goutte à goutte, 13,5 g de chlorure de 2,3-dichlorobenzoyl dissous dans 80 ml de THF. On laisse revenir à TA puis on verse le milieu sur une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . On extrait à l'éther, puis on lave la phase organique par une solution de NaOH à 10 %, de l'eau, une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore, puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (10/90 ; v/v). Le produit obtenu cristallise dans l'éther, on obtient 5 g du composé attendu.

B) (7-Bromo-2-méthyl-1-(3-chloropropyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényle)méthanone.

A 1 g de potasse pilée, on ajoute 3 g du composé de l'étape précédente, 0,3 g de TDA-1 et 100 ml de toluène puis on chauffe à reflux pendant 30 minutes et on ajoute 5 g de 1-bromo-3-chloropropane. On laisse refroidir le milieu à TA puis on le verse sur 100 ml d'une solution d'HCl à 10 %. Le milieu est extrait au toluène puis la phase organique est lavée à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM. On obtient 3,25 g du composé attendu,  $F = 139^\circ\text{C}$ .

C) (7-Bromo-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfonyl)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone).

A TA, on mélange 3 g du composé de l'étape précédente et 0,62 g de MeSNa dans 40 ml d'éthanol. On chauffe à reflux pendant 2 heures et demie puis on laisse refroidir. On verse le milieu sur une solution de soude à 10 %. Le milieu est extrait à l'éther puis la phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl. On obtient 2 g du composé attendu,  $F = 119^\circ\text{C}$ .

RMN :  $\delta$  (ppm) : 2 : mt : 2H ; 2,1 : s : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 2,6 : t : 2H ; 4,6 : t : 2H ; 7 : t : 1H ; 7,4 à 7,6 : m : 4H ; 7,8 : dd : 1H.

#### EXEMPLE 6 (Procédé A<sub>2</sub>)

7-Bromo-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfinyl)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

I :  $\text{R}_1 = \text{Br}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}'_3 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = 2,3\text{-dichlorophényle}$ ,  $\text{Y} = \text{-SOMe}$ ,  $\text{A} = (\text{CH}_2)_n$ ,  $n = 3$ .

On place 2,5 g du composé de l'Exemple précédent dans 50 ml d'acide acétique et on refroidit à  $10^\circ\text{C}$ . On ajoute 0,8 ml d' $\text{H}_2\text{O}_2$  sous agitation puis on laisse revenir à TA et on maintient l'agitation pendant 1 heure et demie. On évapore puis on extrait le milieu par AcOEt. La phase organique est lavée par une solution de NaOH à 10 %, de l'eau, une solution saturée de NaCl. On évapore, le produit obtenu est recristallisé dans un mélange AcOEt/MeOH (9/1 ; v/v). On obtient 1,1 g du composé attendu,  $F = 137^\circ\text{C}$ .

RMN :  $\delta$  (ppm) : 2,1 : qt : 2H ; 2,4 et 2,6 : 2s : 6H ; 2,8 à 3,2 : mt : 2H ; 4,8 : t : 2H ; 7,1 : t : 1H ; 7,5 : m : 4H ; 7,9 : d : 1H.

EXEMPLE 7 (Procédé A<sub>2</sub>)

5 (7-Bromo-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfonyl)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

I : R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = R'<sub>3</sub> = H, Ar = 2,3-dichlorophényl, Y = SO<sub>2</sub>Me, A = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n = 3.

On place 1,82 g d'acide 3-chloroperbenzoïque dans 40 ml de DCM et on refroidit à 0°C puis on ajoute goutte à goutte, 1,5 g du composé de l'Exemple 5 dissous dans 30 ml de DCM à 0°C. On laisse revenir à TA puis on maintient l'agitation pendant 2 heures. Après 48 heures au repos, on filtre le précipité formé (acide en excès) puis on verse le filtrat dans une solution de NaOH à 30 %. Le milieu est extrait 2 fois par Et<sub>2</sub>O. La phase organique est lavée à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par AcOEt. On obtient

0,92 g du composé attendu, F = 90°C.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 2,2 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 3 : s : 3H ; 3,3 : t : 2H ; 4,7 : t : 2H ; 6,9 à 8 : m : 6H.

EXEMPLE 8 (Procédé A<sub>1</sub>)

20 N-(3-(7-Bromo-3-(2,3-dichlorobenzoyl)-2-éthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

I : R<sub>1</sub> = Br, R<sub>2</sub> = Et, R<sub>3</sub> = R'<sub>3</sub> = H, Ar = 2,3-dichlorophényle, Y = NHSO<sub>2</sub>Me, A = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n = 3.

A) (7-Bromo-2-éthyl-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

25 Sous azote, on place 3,45 g de 7-bromo-2-éthyl-1*H*-indole dans 30 ml d'éther et on refroidit à +3°C ; on ajoute 5,1 ml d'iodure de méthylmagnésium dans 20 ml d'éther puis 5,9 g de chlorure de dichlorobenzoyl dans 30 ml d'éther. On ajoute 10 ml de THF, laisse revenir à TA et place sous agitation pendant 3 heures. On verse le milieu sur une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl puis on extrait à l'éther. La phase organique est lavée par une solution de HCl à 10 %, une solution de NaOH à 10 %, de l'eau, une solution de NaCl. On sèche, on évapore, puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (3/7 ; v/v). On obtient 2,18 g du composé attendu.

35 RMN :  $\delta$  (ppm) : 1 : t : 3H ; 2,8 : q : 2H ; 6,9 : t : 1H ; 7,1 : d : 1H ; 7,2 à 7,6 : m : 3H ; 7,8 : dd : 1H ; 12,2 : se : 1H.

B) (7-Bromo-1-(3-chloropropyl)-2-éthyl-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)  
méthanone.

On place 1,85 g du composé de l'étape précédente dans 100 ml de toluène avec 0,3 g de TDA-1, on introduit 1 g de potasse pilée puis on chauffe à reflux sous azote et l'on ajoute 3,2 g de 3-bromo-1-chloropropane dilué dans 15 ml de toluène. On chauffe une nuit à reflux puis on jette le milieu réactionnel sur de l'eau. On extrait au toluène, lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche, évapore, puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (3/7 ; v/v). On obtient 2 g du composé attendu.

C) (7-Bromo-1-(3-iodopropyl)-2-éthyl-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)  
méthanone.

On mélange 2,0 g du composé de l'étape précédente et 4,4 g de NaI dans 120 ml de CH<sub>3</sub>CN puis on chauffe à 80°C pendant 5 jours. Il se forme un précipité de NaCl. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau puis on extrait au toluène et lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 2,4 g du composé attendu.

D) N-(3-(7-Bromo-3-(2,3-dichlorobenzoyl)-2-éthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)  
méthanesulfonamide.

On ajoute 0,74 g de NaH à 60 % dans l'huile à 80 ml de DMF et l'on refroidit à +5°C. On ajoute 2 g de MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> dans 50 ml de DMF et on agite pendant 10 minutes. On ajoute alors 2,4 g du composé de l'étape précédente dans 40 ml de DMF et on laisse 3 heures sous agitation à +5°C. Le milieu réactionnel est jeté sur de l'eau puis on extrait au DCM. On lave à l'eau puis par une solution de NaCl concentrée. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par AcOEt/cyclohexane (1/1). On obtient 1,1 g du composé attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,05 : t : 3H ; 1,9 : mt : 2H ; 2,65 à 3,2 : m : 7H ; 4,5 : mt : 2H ; 6,7 à 7,8 : m : 6H.

#### EXEMPLE 9 (Procédé A<sub>3</sub>)

N-(3-(7-Bromo-3-(2,3-dichlorobenzoyl)-2-éthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)-N-méthylméthanesulfonamide.

I : R<sub>1</sub> = Br, R<sub>2</sub> = Et, R<sub>3</sub> = R'<sub>3</sub> = H, Ar = 2,3-dichlorophényl, Y = NMeSO<sub>2</sub>Me, A = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n = 3.

On place 0,32 g de NaH dans 20 ml de DMF anhydre et on ajoute goutte à goutte, 0,86 g du composé de l'Exemple précédent dissous dans 20 ml de DMF. On observe un dégagement gazeux. On ajoute goutte à goutte, 1,15 g de MeI dans 20 ml de DMF et on laisse sous agitation pendant 2 heures. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau puis on décante. On extrait au DCM puis on lave la phase organique par une solution

saturée de NaCl. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (2/1 ; v/v). On obtient 0,5 g du composé attendu, F = 111°C.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,1 : t : 3H ; 1,95 : mt : 2H ; 2,6 à 3 : m : 8H ; 3,2 : t : 2H ; 4,5 : mt : 2H ; 6,8 à 7,9 : m : 6H.

#### EXEMPLE 10 ( Procédé A)

3-(3-(2,3-dichlorobenzoyl)-7-éthyl-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)-N,N-diméthyl-1-propanesulfonamide.

I : R<sub>1</sub> = Et, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = R'<sub>3</sub> = H, Ar = 2,3-dichlorophényle, Y = -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, A = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n = 3.

A) 3-Chloro-N,N-diméthyl-1-propanesulfonamide.

Le produit est préparé selon J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3100.

On place 10 g de chlorhydrate de diméthylamine dans 60 ml d'eau, on met sous atmosphère d'azote et on refroidit entre 0°C et -5°C puis on ajoute goutte à goutte, 18 ml de chlorure de 3-chloro-1-propanesulfonyle. En maintenant à -5°C, on ajoute 10,6 g de soude dans 40 ml d'eau puis on laisse revenir à TA et on maintient l'agitation pendant 1 heure. On ajoute 1 ml d'HCl concentré puis on extrait au DCM La phase organique est lavée par une solution de NaOH à 10 % puis par une solution de NaCl. On obtient 15,1 g du composé attendu.

B) (7-Ethyl-2-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

On place 14,2 ml de MeMgI 3M dans Et<sub>2</sub>O sous argon et on ajoute goutte à goutte, 6,78 g de 7-éthyl-2-méthyl-1*H*-indole dans 40 ml d'Et<sub>2</sub>O. Après 30 minutes, on ajoute goutte à goutte, 17,84 g de chlorure de 2,3-dichlorobenzoyl dans 60 ml d'Et<sub>2</sub>O et on laisse 2 heures sous agitation. On jette le milieu réactionnel sur une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. On extrait par Et<sub>2</sub>O (2 fois) puis on lave la phase organique par une solution de NaOH à 10 %, de l'eau, puis une solution saturée de NaCl. On obtient 5,5 g du composé attendu.

C) 3-(3-(2,3-dichlorobenzoyl)-7-éthyl-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)-N,N-diméthyl-1-propanesulfonamide.

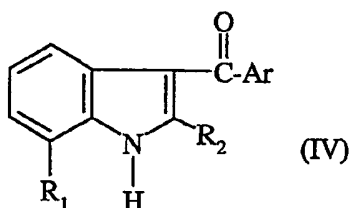
On prépare un mélange contenant 1,5 g du composé de l'étape précédente, 3,34 g du composé de l'étape A et 0,15 g de TDA-1 auquel on ajoute 1,7 g de soude pilée et on chauffe à reflux pendant 36 heures. On refroidit puis on verse le milieu réactionnel sur de l'eau. On extrait au toluène puis on lave à l'eau, puis par une solution saturée de NaCl. On sèche, évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (1/1 ; v/v). Le produit obtenu cristallise dans un mélange AcOEt/cyclohexane (3/7 ; v/v). On obtient 0,7 g du composé attendu, F = 118°C.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,1 : t : 3H ; 2 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 2,8 : s : 6H ; 2,9 : mt : 2H ; 3,2 : mt : 2H ; 4,4 : t : 2H ; 6,8 à 7,2 : m : 3H ; 7,3 à 7,6 : dd + t : 2H ; 7,8 dd : 1H.

En utilisant le procédé A, on prépare les intermédiaires de formule (IV) décrits ci-après :

5

TABLEAU 2



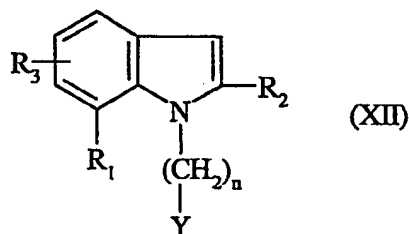
Préparations	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ar	F°/RMN : $\delta$ (ppm)
2.1	Cl	Me	2,3-dichlorophényl	2,2 : s : 3H ; 7 : t : 1H ; 7,1 à 7,5 : m : 4H ; 7,7 : d : 1H ; 12,3 : se : 1H.
2.2	Cl	Me	2-Me-3-Cl-phényl	2,2 : s : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 7,0 : t : 1H ; 7,2 à 7,6 : m : 4H ; 7,6 : dd : 1H ; 12,4 : se : 1H.
2.3	Cl	Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	2,4 : s : 3H ; 7,2 : t : 1H ; 7,3 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H ; 7,7 : mt : 2H ; 7,9 : t : 1H ; 8 : t : 1H ; 12,6 : s : 1H.
2.4	Cl	Me	2-Br-3-Me-phényl	2,2 : s : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 7,0 : t : 1H ; 7,2 : m : 2H ; 7,3 à 7,6 : m : 3H.
2.5	Cl	Me	2-Me-3-MeO-phényl	2 : s : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 4 : s : 3H ; 6,9 : d : 1H ; 7,2 : t+d : 2H ; 7,4 : m : 3H ; 12,4 : se : 1H.
2.6	Pr	Me	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	0,9 : t : 3H ; 1,6 : q : 2H ; 2,2 : s : 3H ; 2,8 : t : 2H ; 6,9 : mt : 2H ; 7,2 : mt : 1H ; 7,7 : mt : 2H ; 8,2 : mt : 1H ; 12 : se : 1H.

2,7	iPr	Me	2,3-dichlorophényl	1 à 1,4 : d : 6H ; 3,2 : mt : 1H ; 7 à 8 : m : 6H ; 12 : se : 1H.
2.8	Br	Me	2,3-dichlorophényl	2,4 : s : 3H ; 7,0 : t : 1H ; 7,5 : mt : 3H ; 7,6 : t : 1H ; 7,9 : dd : 1H ; 12,3 : s : 1H.
2.9	Et	Me	2,3-dichlorophényl	1,3 : t : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 2,9 : q : 2H ; 7,0 : mt : 2H ; 7,2 : mt : 1H ; 7,4 : dd : 1H 7,6 : t : 1H ; 7,9 : dd : 1H ; 12 : se : 1H.
2.10	Br	Me	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	2 : s : 3H ; 7 : t : 1H ; 7,5 : mt : 2H ; 7,8 : mt : 2H ; 8,2 : dd : 1H ; 12,4 : se : 1H.
2.11	OMe	Me	1-(4-bromonaphtyl)	120°C

En utilisant le procédé B ou le procédé B<sub>1</sub>, on prépare les intermédiaires de formule (XII) décrits ci-après :

TABLEAU 3

5



Préparations	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	Y	RMN/F°C	Procédé
3.1	Br	Me	H	2	SEt	RMN	B
3.2	Cl	Me	H	2	SEt	RMN	B
3.3	Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.4	Et	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.5	Br	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.6	Et	H	H	4	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.7	OMe	Me	H	2	OMe	RMN	B
3.8	Br	Me	H	2	OEt	RMN	B

3.9	Cl	Et	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	98°C	B <sub>1</sub>
3.10	Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.11	OMe	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.12	Cl	Me	6-Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.13	Cl	Me	H	2	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	RMN	B <sub>1</sub>
3.14	Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	81°C	B <sub>1</sub>
3.15	Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Et	82°C	B <sub>1</sub>
3.16	Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Et	69°C	B <sub>1</sub>
3.17	Me	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.18	Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	RMN	B <sub>1</sub>
3.19	Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	RMN	B <sub>1</sub>
3.20	Me	Et	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.21	Br	Et	H	3	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	RMN	B <sub>1</sub>
3.22	H	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	RMN	B <sub>1</sub>
3.23	Br	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	RMN	B <sub>1</sub>
3.24	Br	Me	6-Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	73°C	B <sub>1</sub>

Préparation 3.1 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1 : t : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 2,5 : mt : 2H ; 2,8 : mt : 2H ; 4,5 : mt : 2H ; 6,2 : s : 1H ; 6,8 : mt : 1H ; 7,2 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H.

Préparation 3.2 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,25 : t : 3H ; 2,4 à 2,8 : m : 5H ; 3 : t : 2H ; 4,8 : t : 2H ; 7 à 8,2 : m : 6H.

5 Préparation 3.3 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,8 : qt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 2,9 : s : 3H ; 3,0 : t : 2H ; 4,4 : t : 2H ; 6,2 : s : 1H ; 6,9 : t : 1H ; 7 : mt : 2H ; 7,4 : dd : 1H.

Préparation 3.4 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,2 : t : 3H ; 1,7 : t : 2H ; 2,2 : s : 3H ; 2,9 : s+mt : 7H ; 4,2 : t : 2H ; 6,2 : s : 1H ; 6,9 : m : 2H ; 7,1 : t : 1H ; 7,2 : dd : 1H.

10 Préparation 3.5 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,8 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 2,8 : s : 3H ; 3,0 : qt : 2H ; 4,4 : t : 2H ; 6,2 : s : 1H ; 6,8 : t : 1H ; 7,0 : t : 1H ; 7,2 et 7,4 : dd : 2H.

Préparation 3.6 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,2 : t : 3H ; 1,2 à 2 : 2mt : 4H ; 3 : mt : 4H ; 4,3 : t : 2H ; 6,4 : d : 1H ; 7 : m : 4H ; 7,4 : 2mt : 2H.

Préparation 3.7 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 2,4 : s : 3H ; 3,1 : s : 3H ; 3,5 : t : 2H ; 3,8 : s : 3H ; 4,4 : t : 2H ; 6,1 : s : 1H ; 6,5 : d : 1H ; 6,8 : t : 1H ; 7,0 : d : 1H.

15 Préparation 3.8 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1 : t : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 3,3 : q : 2H ; 3,6 : t : 2H ; 4,5 : t : 2H ; 6,2 : s : 1H ; 6,8 : t : 1H ; 7,2 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H.

Préparation 3.10 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,85 : qt : 2H ; 2,40 : s : 3H ; 2,90 : s : 3H ; 3 : q : 2H ; 4,5 : t : 2H ; 6,3 : s : 1H ; 7 à 7,5 : m : 3H.



Préparation 3.11 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,85 : qt : 2H ; 2,40 : s : 3H ; 2,90 : s : 3H ; 3 : q : 2H ; 3,95 : s : 3H ; 4,3 : t : 2H ; 6,3 : s : 1H ; 7 : d : 1H ; 7,1 : t : 1H ; 7,2 : d : 1H.

Préparation 3.12 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,85 : qt : 2H ; 2,40 : s : 6H ; 2,90 : s : 3H ; 3 : q : 2H ; 4,5 : t : 2H ; 6,3 : s : 1H ; 7 à 7,5 : m : 3H.

5 Préparation 3.13 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 2,40 : s : 3H ; 2,55 : s : 6H ; 3,2 : q : 2H ; 4,5 : t : 2H ; 6,3 : s : 1H ; 6,8 à 7,6 : m : 4H.

Préparation 3.17 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,80 : qt : 2H ; 2,40 : s : 3H ; 2,70 : s : 3H ; 2,90 : s : 3H ; 3,00 : q : 2H ; 4,30 : t : 2H ; 6,20 : s : 1H ; 7,00 : d : 1H ; 7,10 : t : 1H ; 7,25 : d : 1H.

10 Préparation 3.18 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,80 : qt : 2H ; 2,30 : s : 3H ; 3,20 : t : 2H ; 4,35 : t : 2H ; 6,25 : s : 1H ; 7,10 : d : 1H ; 7,35 : d : 1H ; 9,50 : se : 1H.

Préparation 3.19 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,85 : qt : 2H ; 2,35 : s : 3H ; 3,20 : t : 2H ; 4,40 : t : 2H ; 6,25 : s : 1H ; 6,85 : t : 1H ; 7,00 : d : 1H ; 7,35 : d : 1H ; 9,50 : se : 1H.

15 Préparation 3.20 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,20 : t : 3H ; 1,80 : mt : 2H ; 2,65 : q : 2H ; 2,80 : s : 3H ; 2,95 : mt : 2H ; 4,40 : t : 2H ; 6,20 : s : 1H ; 6,80 : t : 1H ; 7,00 : s : 1H ; 7,20 : d : 1H ; 7,40 : d : 1H.

Préparation 3.21 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,30 : t : 3H ; 2,10 : mt : 2H ; 2,60 à 3,40 : m : 10H ; 4,50 : t : 2H ; 6,30 : s : 1H ; 6,90 : t : 1H ; 7,20 à 7,60 : m : 2H.

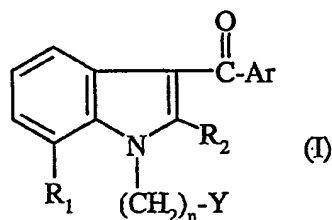
20 Préparation 3.22 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,85 : qt : 2H ; 2,40 : s : 3H ; 2,90 : s : 3H ; 3,00 : q : 2H ; 4,15 : t : 2H ; 6,20 : s : 1H ; 6,80 à 7,60 : m : 5H.

Préparation 3.23 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,80 : qt : 2H ; 2,35 : s : 3H ; 2,60 : s : 6H ; 2,90 : q : 2H ; 4,40 : t : 2H ; 6,25 : s : 1H ; 6,80 : t : 1H ; 7 à 7,50 : m : 4H.

En opérant selon l'un des procédés décrits, on a préparé les composés selon l'invention rassemblés dans le tableau ci-après :

25

TABLEAU 4



Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	Y	Ar	F°C/RMN	Procédé
11	Cl	Me	3	SEt	2,3-dichlorophényl	RMN	A <sub>1</sub>
12	Cl	Me	3	SMe	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	81°C	A <sub>1</sub>

13	Cl	Me	3	SO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	166°C	A <sub>2</sub>
14	Cl	Me	3	SO <sub>2</sub> Et	2,3-dichlorophényl	61°C	A <sub>2</sub>
15	Cl	Me	2	SEt	2,3-dichlorophényl	100°C	A
16	Cl	Me	2	SO <sub>2</sub> Et	2,3-dichlorophényl	119°C	A <sub>2</sub>
17	Cl	Me	3	SMe	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	95°C	B <sub>1</sub>
18	Cl	Me	3	SO <sub>2</sub> Me	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	149°C	A <sub>2</sub>
19	Cl	Me	3	SMe	2-Br-3-Me-phényl	95°C	A <sub>1</sub>
20	Cl	Me	3	SMe	2-Me-3-Cl-phényl	RMN	A <sub>1</sub>
21	Cl	Me	3	SO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-OMe-phényl	140°C	A <sub>2</sub>
22	Cl	Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichlorophényl	125°C	A <sub>1</sub>
23	Cl	Me	3	SO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-Cl-phényl	147°C	A <sub>2</sub>
24	Cl	Me	3	SMe	2-NO <sub>2</sub> -3-Cl-phényl	132°C	B <sub>1</sub>
25	Cl	Me	3	SMe	2-Me-3-OMe-phényl	56°C	A <sub>1</sub>
26	Cl	Me	4	SMe	2,3-dichlorophényl	99°C	B <sub>1</sub>
27	Cl	Me	3	SMe	2-SMe-3-NO <sub>2</sub> -phényl	RMN	B <sub>1</sub>
28	Cl	Me	4	SMe	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	86-87°C	B <sub>1</sub>
29	Cl	Me	4	SO <sub>2</sub> Me	2,3-dichlorophényl	115°C	A <sub>2</sub>

30	Cl	Me	4	SO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	183°C	A <sub>2</sub>
31	Cl	Me	3	SMe	2-Me-4-Br-phényl	60-61°C	B <sub>1</sub>
32	Cl	Me	3	SO <sub>2</sub> Me	2-Me-4-Br-phényl	154-155°C	A <sub>2</sub>
33	Cl	Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	RMN	B <sub>1</sub>
34	Cl	Me	2	SEt	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	RMN	B
35	Cl	Me	2	SO <sub>2</sub> Et	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	187°C RMN	A <sub>2</sub>
36	Cl	Me	2	SO <sub>2</sub> Et	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	128°C	A <sub>2</sub>
37	Cl	Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-NO <sub>2</sub> -3-Cl-phényl	105°C	B <sub>1</sub>
38	Cl	Me	2	SEt	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	RMN	B
39	Cl	Me	3	SOMe	2,3-dichlorophényl	RMN	A <sub>2</sub>
40	Cl	Me	3	OMe	2,3-dichlorophényl	110°C	A <sub>1</sub>
41	iPr	Me	3	SMe	2,3-dichlorophényl	113°C	A
42	iPr	Me	2	SO <sub>2</sub> Et	2,3-dichlorophényl	131°C	A <sub>2</sub>
43	iPr	Me	3	SO <sub>2</sub> Me	2,3-dichlorophényl	159°C	A <sub>2</sub>
44	Br	Me	2	SEt	2,3-dichlorophényl	100°C	A
45	Br	Me	2	SO <sub>2</sub> Et	2,3-dichlorophényl	157°C	A <sub>2</sub>
46	Br	Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichlorophényl	147°C	A <sub>1</sub>
47	Br	Me	2	SEt	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	126°C	B

48	Br	Me	2	SEt	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	100°C	A
49	Br	Me	2	SO <sub>2</sub> Et	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	180°C	A <sub>2</sub>
50	Br	Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	173°C RMN	B <sub>1</sub>
51	Br	Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-NO <sub>2</sub> -3-Cl-phényl	101°C	B <sub>1</sub>
52	Br	Me	4	OMe	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	75°C	A <sub>1</sub>
53	Br	Me	2	OEt	2,3-dichlorophényl	135°C	B
54	Et	H	3	SMe	2,3-dichlorophényl	84°C	B <sub>1</sub>
55	Et	H	3	SO <sub>2</sub> Me	2,3-dichlorophényl	90°C	A <sub>2</sub>
56	Et	H	3	SMe	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	RMN	B <sub>1</sub>
57	Et	H	3	SO <sub>2</sub> Me	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	79°C	A <sub>2</sub>
58	Et	H	4	SMe	2-SMe-3-NO <sub>2</sub> -phényl	93°C	A <sub>1</sub>
59	Et	H	4	SO <sub>2</sub> Me	2-SO <sub>2</sub> Me-3-NO <sub>2</sub> - phényl	109°C	A <sub>2</sub>
60	Et	H	3	SO <sub>2</sub> Me	2-SMe-3-NO <sub>2</sub> -phényl	73°C	A <sub>2</sub>
61	Et	H	4	SO <sub>2</sub> Me	2-OEt-3-NO <sub>2</sub> -phényl	63°C	A <sub>2</sub>
62	Et	H	4	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichlorophényl	65°C	B <sub>1</sub>
63	Et	Me	2	SEt	2,3-dichlorophényl	87°C	A
64	Et	Me	2	SO <sub>2</sub> Et	2,3-dichlorophényl	171°C	A <sub>2</sub>

65	Et	Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichlorophényl	82°C	A <sub>1</sub>
66	Et	Me	3	SO <sub>2</sub> Me	2,3-dichlorophényl	125°C	A <sub>2</sub>
67	Et	Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	144°C	B <sub>1</sub>
68	Et	Et	3	NMeSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	RMN	A <sub>3</sub>
69	nPr	Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Cl-3-NO <sub>2</sub> -phényl	RMN	A <sub>1</sub>
70	OMe	Me	2	OMe	1-(4-bromonaphtyl)	152°C	B
71	OMe	Me	2	OMe	2,3-dichlorophényl	120°C	A

Exemple 11 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,1 : t : 3H ; 1,9 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 2,5 à 2,7 : mt : 4H ; 4,6 : t : 2H ; 7,1 : t : 1H ; 7,2 à 7,6 : m : 4H ; 7,8 : dd : 1H.

Exemple 20 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,85 à 2,2 : m : 5H ; 2,3 à 2,8 : m : 8H ; 4,6 : t : 2H ; 7 à 7,6 : m : 6H.

5 Exemple 27 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,8 à 2,8 : m : 13H ; 4,6 : t : 2H ; 6,8 à 8,2 : m : 6H.

Exemple 33 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 2 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 2,9 : s : 3H ; 3,1 : q : 2H ; 4,6 : mt : 2H ; 7 à 8,1 : m : 7H.

Exemple 34 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,25 : t : 3H ; 2,4 à 2,8 : m : 5H ; 3 : t : 2H ; 4,8 : t : 2H ; 7 à 8,2 : m : 6H.

10 Exemple 35 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,1 : t : 3H ; 2,5 : s : 3H ; 3,2 : q : 2H ; 3,6 : t : 2H ; 4,9 : t : 2H ; 7 : t : 1H ; 7,3 : mt : 2H ; 7,5 : t : 1H ; 7,8 : t : 1H ; 8 : t : 1H.

Exemple 38 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,1 : t : 3H ; 2,3 à 6 : s+mt : 5H ; 2,9 : t : 2H ; 4,7 : t : 2H ; 7 : t : 1H ; 7,2 : dd : 1H ; 7,3 : dd : 1H ; 7,7 : m : 2H ; 8,2 : mt : 1H.

15 Exemple 39 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 2,1 : mt : 2H ; 2,4 à 2,6 : 2s : 6H ; 2,8 : mt : 2H ; 4,7 : mt : 2H ; 7,1 : t : 1H ; 7,2 à 7,6 : m : 4H ; 7,9 : dd : 1H.

Exemple 50 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,25 : t : 3H ; 2,45 : s : 3H ; 3,05 : q : 2H ; 3,7 : t : 2H ; 5 : t : 2H ; 7 à 8,4 : m : 6H.

Exemple 56 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,25 : t : 3H ; 1,8 à 2,15 : m : 5H ; 2,4 : t : 2H ; 4,35 : t : 2H ; 7 à 8,2 : m : 2H.

20 Exemple 68 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1 à 1,4 : 2t : 6H ; 1,8 à 2 : mt : 2H ; 2,7 à 3,1 : m+2s : 10H ; 3,2 : t : 2H ; 4,3 : t : 2H ; 6,9 : m : 3H ; 7,5 : t : 1H ; 7,8 : t : 1H ; 8 : t : 1H.

Exemple 69 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1 : t : 3H ; 1,6 : mt : 2H ; 1,8 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 2,8 à 3,2 : m : 7H ; 4,3 : mt : 2H ; 6,9 à 8,3 : m : 7H.

EXEMPLE 72 (procédé B)

N-(3-(6,7-dichloro-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)benzoyl]-2-méthyl-1H-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

I :  $R_1 = R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ,  $R'_3 = \text{H}$ , Ar = 2F-3-CF<sub>3</sub>-phényle, Y = -NHSO<sub>2</sub>Me, A = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n = 3.

A) 6,7-Dichloro-1-(3-chloropropyl)-2-méthyl-1H-indole.

Sous azote, on introduit 7,84 g de soude pilée, 190 ml de toluène, 7 g de 6,7-dichloro-2-méthyl-1H-indole, 85 ml de toluène et 0,7 g de tétrabutylammonium hydrogénosulfate. On chauffe à reflux pendant 30 minutes puis on ajoute 14 ml de 1-bromo-3-chloropropane et on maintient le reflux pendant 2 heures. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on lave la phase aqueuse par du toluène. On extrait au toluène puis on lave à l'eau et par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore pour obtenir 11,3 g du composé attendu.

B) 6,7-Dichloro-1-(3-iodopropyl)-2-méthyl-1H-indole.

On introduit 11,3 g du composé de l'étape précédente dans 520 ml d'acétonitrile et 43 g de NaI puis on chauffe au reflux pendant 3 jours. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on le dilue avec du toluène puis on lave 2 fois la phase aqueuse avec du toluène. Les phases organiques sont réunies puis on lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche et concentre pour obtenir 13,93 g du composé attendu.

C) N-[3-(6,7-dichloro-2-méthyl-1H-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

Sous azote, on introduit 6,04 g de NaH à 60 % dans 400 ml de DMF anhydre. On refroidit à 5°C puis on ajoute 14,35 g de méthanesulfonamide dans 200 ml de DMF anhydre. Après 10 minutes sous agitation à 5°C, on ajoute 13,9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de DMF anhydre et on laisse revenir à TA. Après 3 heures sous agitation, on verse le milieu réactionnel sur de l'eau puis on dilue par du DCM. On lave 3 fois la phase aqueuse avec du DCM puis on réunit les phases organiques. On lave à l'eau et par une solution saturée de NaCl. On sèche et concentre puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 7,43 g du composé attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,80 : mt : 2H ; 2,35 : s : 3H ; 2,60 : s : 6H ; 2,90 : mt : 2H ; 4,40 : t : 2H ; 6,30 : s : 1H ; 7,10 : d : 1H ; 7,20 : mt : 1H ; 7,35 : d : 1H.

D) N-(3-(6,7-dichloro-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)benzoyl]-2-méthyl-1H-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide

On introduit 1 g du composé de l'étape précédente et 1,35 g de chlorure de 2-fluoro-3-(trifluorométhyl)benzoyle dans 120 ml de DCM. On refroidit entre -20°C et -25°C et on ajoute à l'aide d'une seringue 3,3 ml de dichloroéthylaluminium. On laisse revenir à température ambiante et on maintient 3 heures sous agitation. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on lave 3 fois la phase aqueuse avec du DCM puis on réunit les phases organiques que l'on filtre sur Célite<sup>®</sup>. On lave par une solution de NaOH à 10 %, par de l'eau, une solution de HCl à 10 % puis une solution saturée de NaCl. On obtient 0,94 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther, F = 181°C.

EXEMPLE 73 (procédé B)

10 N-(2-(7-chloro-3-(2,3-dichlorobenzoyl)-2-méthyl-1H-indol-1-yl)éthyl)-N,N-diméthylsulfamide.

I : R<sub>1</sub> = 7-Cl, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = R'<sub>3</sub> = H, Y = NHSO<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>, A = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n = 2, Ar = 2,3-dichlorophényle.

A) 3-(7-Chloro-2-méthyl-1H-indol-1-yl)propanenitrile.

15 Dans 100 ml de dioxane, on mélange 20 g de 7-chloro-2-méthyl-1H-indole avec 3 g de triton B et on ajoute lentement 3 g d'acrylonitrile, on rajoute 250 ml de dioxane puis on chauffe 2 heures à 60°C. On évapore le milieu puis on reprend par AcOEt. Le précipité formé étant éliminé, le produit obtenu est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) Acide 3-(7-chloro-2-méthyl-1H-indol-1-yl)propanoïque.

20 On prépare une solution de 35 g de KOH dans 350 ml d'eau et on ajoute cette solution au mélange contenant le produit de l'étape précédente dans 175 ml d'éthanol. On chauffe le milieu à 80°C puis on verse le milieu réactionnel dans 500 ml de solution aqueuse d'HCl à 10 %. On extrait au DCM puis on lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 22,5 g du composé attendu.

25 C) 2-(7-Chloro-2-méthyl-1H-indol-1-yl)-1-éthanamine.

30 Dans 400 ml de *tert*-butanol, on mélange 22,5 g du composé de l'étape précédente, 27,2 g d'azidure de diphenylphosphoryle et 10 g de triéthylamine et on chauffe à 80°C pendant 3 heures. On verse le milieu réactionnel sur 500 ml de solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, on ajoute 500 ml d'AcOEt puis on décante. On évapore la phase organique puis on reprend par un mélange de 10 ml d'HCl concentré dans 500 ml d'éthanol et on chauffe à reflux pendant 6 heures. On basifie à pH 14 par addition de soude à 30 % puis on extrait par AcOEt et on lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 2,61 g du composé attendu.

D) N'-(2-(7-chloro-2-méthyl-1H-indol-1-yl)éthyl)-N,N-diméthylsulfamide.

35 Sous azote, on met en suspension 2,63 g du composé de l'étape précédente dans 20 ml de CH<sub>3</sub>CN et 2 ml de triéthylamine. On prépare une solution de 2 g de chlorure

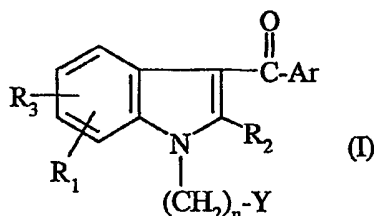
de diméthylsulfamoyle dans 20 ml d'eau et on coule cette solution sur le milieu réactionnel refroidi à -50°C. On laisse revenir à TA puis on chauffe à 50°C pendant 3 heures. On jette le milieu réactionnel sur une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl puis on extrait à l'acétonitrile. On sèche et évapore puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (1/1 ; v/v). On obtient 0,86 g du composé attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 2,40 : s : 3H ; 2,55 : s : 6H ; 3,2 : q : 2H ; 4,5 : t : 2H ; 6,3 : s : 1H ; 6,8 à 7,6 : m : 4H.

E) N-(2-(7-chloro-3-(2,3-dichlorobenzoyl)-2-méthyl-1H-indol-1-yl)éthyl)-N,N-diméthylsulfamide.

Sous azote, on introduit 0,86 g du composé de l'étape précédente et 0,75 g de chlorure de 2,3-dichlorobenzoyl dans 50 ml de DCM. On refroidit à -50°C et, à cette température, on ajoute 4,8 ml de dichloroéthyl aluminium 1,8 M dans le toluène. On laisse revenir à TA et on maintient 3 heures sous agitation. On jette le milieu réactionnel sur NH<sub>4</sub>Cl puis on extrait au DCM. On lave par une solution d'HCl à 10 %, par une solution de NaOH à 10 % puis par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par le mélange AcOEt/cyclohexane (1/1 ; v/v) On obtient 0,49 g du composé attendu, F = 75°C.

TABLEAU 5



Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	Y	Ar	F°C/RMN	Procédé
74	7-Br	Et	H	3	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	114°C	B <sub>1</sub>
75	7-Br	Et	H	3	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2,3-dichloro-phényl	118°C	B <sub>1</sub>
76	7-Br	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Br-3-Me-phényl	83°C	B <sub>1</sub>
77	7-Cl	Me	H	2	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro-phényl	140°C	A <sub>1</sub> ?
78	7-Br	Et	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	57°C	B <sub>1</sub>



79	7-Br	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-F-3-CF <sub>3</sub> - phényl	158°C	B <sub>1</sub>
80	7-Br	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2,3-dichloro- phényl	119°C	B <sub>1</sub>
81	7-Et	Me	H	3	NMeSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> - phényl	RMN	A <sub>3</sub>
82	7-Cl	Et	H	3	NMeSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> - phényl	RMN	A <sub>3</sub>
83	7-Cl	Me	H	2	SOEt	3-Cl-3-NO <sub>2</sub> - phényl	125°C	A <sub>2</sub>
84	7-Cl	Et	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> - phényl	139°C	B <sub>1</sub>
85	7-Cl	Et	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro- phényl	85°C	B <sub>1</sub>
86	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-CF <sub>3</sub> - phényl	68°C	B <sub>1</sub>
87	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-Cl- phényl	189°C	B <sub>1</sub>
88	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Br-3-Me- phényl	75°C	B <sub>1</sub>
89	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	4-bromo-1- naphtyl	103°C	B <sub>1</sub>
90	7-Et	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-Cl- phényl	127°C	B <sub>1</sub>
91	7-Cl	Et	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Br-3-Me- phényl	112°C	B <sub>1</sub>
92	7-Cl	Et	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-Cl- phényl	71°C	B <sub>1</sub>
93	7-Cl	Et	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	4-bromo-1- naphtyl	108°C	B <sub>1</sub>
94	7-Et	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	4-bromo-1- naphtyl	81°C	B <sub>1</sub>
95	7-Cl	Et	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-CF <sub>3</sub> - phényl	57°C	B <sub>1</sub>

96	7-Et	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-CF <sub>3</sub> - phényl	144°C	B <sub>1</sub>
97	H	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> - phényl	133°C	B <sub>1</sub>
98	H	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro- phényl	RMN	B <sub>1</sub>
99	H	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-CF <sub>3</sub> - phényl	137°C	B <sub>1</sub>
100	7-Et	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Br-3-Me- phényl	88°C	B <sub>1</sub>
101	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro- phényl	127°C	B <sub>1</sub>
102	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-CF <sub>3</sub> - phényl	74°C	B <sub>1</sub>
103	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	3-Br-3-Me- phényl	75°C	B <sub>1</sub>
104	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-Cl- phényl	132°C	B <sub>1</sub>
105	7-Cl	Me	4-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> - phényl	78°C	B <sub>1</sub>
106	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	4-bromo-1- naphtyl	182°C	B <sub>1</sub>
107	7-Cl	Me	4-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro- phényl	63-67°C	B <sub>1</sub>
108	7-Cl	Me	4- Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> - phényl	95-98°C	B <sub>1</sub>
109	7-Cl	Me	4-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-CF <sub>3</sub> - phényl	144-146°C	B <sub>1</sub>
110	7-Cl	Me	4- Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-CF <sub>3</sub> - phényl	65-75°C	B <sub>1</sub>
111	7-Cl	Me	4- Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro- phényl	85-96°C	B <sub>1</sub>
112	7-Cl	Me	4-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Br-3-Me- phényl	176-179°C	B <sub>1</sub>

113	7-Cl	Me	5-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro-phényl	86	B <sub>1</sub>
114	7-Cl	Me	5-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Br-3-Me-phényl	82°C	B <sub>1</sub>
115	7-Cl	Me	4-Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Br-3-Me-phényl	119-121°C	B <sub>1</sub>
116	7-Cl	Me	4-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-Cl-phényl	121-123°C	B <sub>1</sub>
117	7-Cl	Me	5-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	180-185°C	B <sub>1</sub>
118	7-Cl	Me	5-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Me-3-CF <sub>3</sub> -phényl	RMN	B <sub>1</sub>
119	7-Cl	Me	5-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-Cl-phényl	155-158°C	B <sub>1</sub>
120	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Et	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	127-129°C	B <sub>1</sub>
121	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	131-133°C	B <sub>1</sub>
122	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Et	2,3-dichloro-phényl	113-115°C	B <sub>1</sub>
123	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	2,3-dichloro-phényl	114-115°C	B <sub>1</sub>
124	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Et	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	159-162°C	B <sub>1</sub>
125	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Et	2,3-dichloro-phényl	121-126°C	B <sub>1</sub>
126	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	111-114°C	B <sub>1</sub>
127	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	2,3-dichloro-phényl	159-160	B <sub>1</sub>
128	7-OMe	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	118°C	B <sub>1</sub>
129	7-OMe	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro-phényl	118-120°C	B <sub>1</sub>

130	7-Cl	Me	6-Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	146°C	B <sub>1</sub>
131	7-Cl	Me	6-Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro-phényl	145-146°C	B <sub>1</sub>
132	7-Me	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	104-108°C	B <sub>1</sub>
133	7-Me	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro-phényl	141-144°C	B <sub>1</sub>
134	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4-bromo-1-naphtyl	80°C	B <sub>1</sub>
135	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	2-Me-3-CF <sub>3</sub> -phényl	70°C	B <sub>1</sub>
136	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2,3-dichloro-phényl	110-113°C	B <sub>1</sub>
137	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	3-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	158-160°C	B <sub>1</sub>
138	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2,3-dichloro-phényl	121-123°C	B <sub>1</sub>
139	7-Cl	Me	6-Cl	3	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	148-150°C	B <sub>1</sub>
140	7-Cl	Me	6-Me	3	NHSO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2-Me-3-CF <sub>3</sub> -phényl	121-124°C	B <sub>1</sub>
141	7-Cl	Me	6-Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-Cl-phényl	152°C	B <sub>1</sub>
142	7-Cl	Me	6-Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	4-bromo-1-naphtyl	140-144°C	B <sub>1</sub>
143	7-Cl	Me	6-Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-Br-3-Me-phényl	123-126°C	B <sub>1</sub>
144	7-F	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	144-150°C	B <sub>1</sub>
145	7-F	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro-phényl	54-60°C	B <sub>1</sub>
146	7-Br	Me	6-Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-3-CF <sub>3</sub> -phényl	155-158°C	B <sub>1</sub>

147	7-Cl	Me	H	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2-F-4-CF <sub>3</sub> - phényl	150-154°C	A <sub>1</sub>
148	7-Br	Me	6- Me	3	NHSO <sub>2</sub> Me	2,3-dichloro- phényl	167-169°C	B <sub>1</sub>

Exemple 81 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,25 : t : 3H ; 1,95 : mt : 2H ; 2,50 : s : 3H ; 2,80 : s : 3H ; 2,90 : s : 3H ; 3,05 : q : 2H ; 3,20 : t : 2H ; 4,35 : t : 2H ; 6,90 à 8,00 : m : 6H.

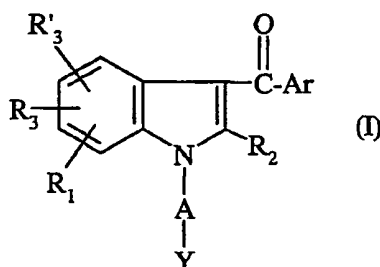
Exemple 82 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,15 : t : 3H ; 2,00 : mt : 2H ; 2,80 : s : 3H ; 2,85 à 3,10 : m : 5H ; 3,25 : t : 2H ; 4,55 : t : 2H ; 6,90 à 8,10 : m : 6H.

5 Exemple 98 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,9 : qt : 2H ; 2,50 : s : 3H ; 2,90 : s : 3H ; 3,05 : q : 2H ; 4,30 : t : 2H ; 7,00 à 7,90 : m : 7H.

Exemple 118 : RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,9 : mt : 2H ; 2,20 : m : 6H ; 2,85 : s : 3H ; 3,00 : q : 2H ; 4,50 : mt : 2H ; 7,05 : t : 1H ; 7,20 à 8,20 : m : 5H.

## REVENDICATIONS

1. Un composé de formule :



5 dans laquelle :

- Ar représente:

a) un phényle mono, di ou trisubstitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un amino, un nitro, un hydroxyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfanyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl ;

b) un naphthyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle ;

- A représente un radical alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ;

- Y représente un groupe choisi parmi SR<sub>4</sub>, SOR<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, N(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub>, NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ;

- R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un hydroxyle, un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;

- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

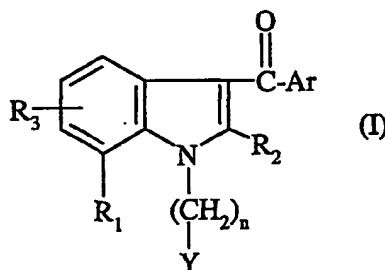
- R<sub>4</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle ;

- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>7</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

ainsi que ses sels éventuels et/ou ses solvats.

2. Un composé selon la revendication 1 de formule :



dans laquelle :

- Ar représente:

a) un phényle mono, di ou trisubstitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi :  
un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un amino, un nitro,  
un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfanyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyle ;

b) un naphyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome  
d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle ;

- n représente 2, 3 ou 4 ;

- Y représente un groupe choisi parmi SR<sub>4</sub>, SOR<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,  
N(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>4</sub> ;

- R<sub>1</sub> représente un atome d'halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un trifluorométhyle, un  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;

- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un halogène ;

- R<sub>4</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)  
alkyle ;

- R<sub>7</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

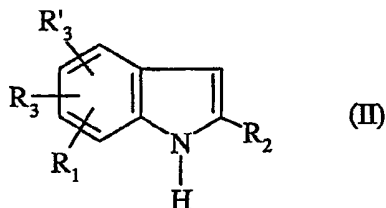
ainsi que ses sels éventuels et/ou ses solvats.

3. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est en  
position 7 du noyau indole et représente un méthyle, un atome de chlore ou de  
brome.
4. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle R<sub>2</sub> représente  
un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle.
5. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle R<sub>3</sub> est  
l'hydrogène ou R<sub>3</sub> est en position 6 du noyau indole et représente, soit un atome  
de chlore, soit un méthyle.
6. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle R'<sub>3</sub> est  
l'hydrogène.

7. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle Ar représente un phényle mono ou disubstitué par un atome d'halogène, un méthyle, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylsulfanyle, un méthylsulfonyle.
8. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle Y représente  $\text{SO}_2\text{R}_4$  ou  $\text{NH SO}_2\text{R}_4$ .
9. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :
- Ar représente un phényle mono ou disubstitué par un atome d'halogène, un méthyle, un trifluorométhyle, un méthoxy, un méthylsulfanyle, un méthylsulfonyle ;
  - A représente un groupe  $(\text{CH}_2)_n$  ;
  - n représente 2, 3 ou 4 ;
  - Y représente  $\text{SO}_2\text{R}_4$  ou  $\text{NHSO}_2\text{R}_4$  ;
  - $\text{R}_1$  représente un méthyle, un atome de chlore ou de brome, en position 7 du noyau indole ;
  - $\text{R}_2$  représente un méthyle ;
  - $\text{R}_3$  est l'hydrogène ou  $\text{R}_3$  représente soit un atome de chlore, soit un méthyle, en position 6 du noyau indole ;
  - $\text{R}'_3$  est l'hydrogène ;
  - $\text{R}_4$  représente un méthyle ou un éthyle ;
- ainsi que ses sels éventuels et/ou ses solvats.

10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, de ses sels éventuels et/ou ses solvats, caractérisé en ce que :

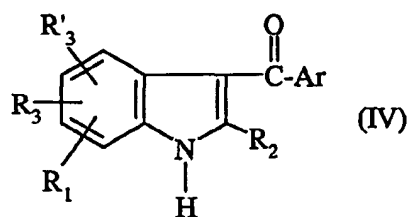
a) on traite un indole de formule :



dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}'_3$  sont tels que définis à la revendication 1 pour un composé de formule (I), par un halogénure de méthylmagnésium et par un halogénure d'acide de formule  $\text{ArCOHal}$  (III), dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène ;

b) on traite le composé ainsi obtenu de formule :

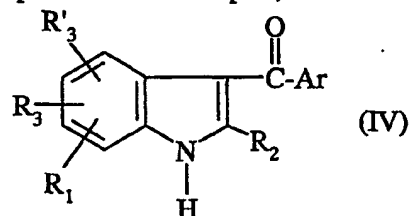




par un halogénure de formule Hal-A-Y (V) dans laquelle -A- et Y sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, en présence d'une base.

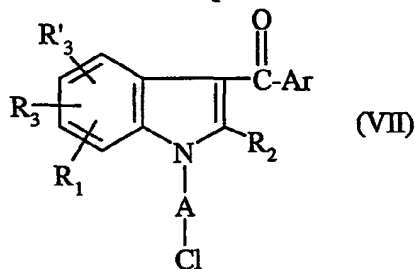
- 5 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'étape b) est modifiée de la façon suivante :

b1) on traite le composé obtenu à l'étape a) de formule :



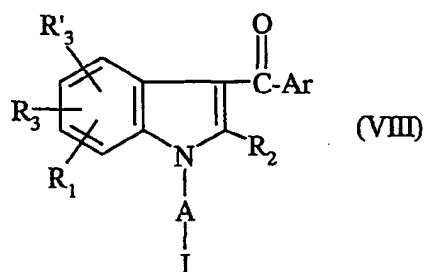
- 10 par un composé de formule Z-A-Cl (VI), dans laquelle Z représente soit un groupe hydroxyle soit un atome d'halogène, et -A- est tel que défini pour (I) à la revendication 1 ;

b2) éventuellement, on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par l'iodure de sodium ;

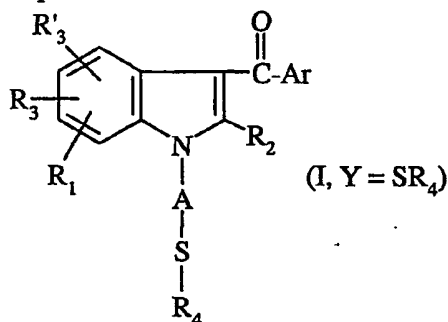
- 15 b3) on traite le composé ainsi obtenu à l'étape b1 de formule (VII) ou à l'étape b2) de formule :



par un anion  $Y^{\ominus}$ , Y étant tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

12. Procédé selon la revendication 10 pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe  $SOR_4$  ou un groupe  $SO_2R_4$ , à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe  $SR_4$ , caractérisé en ce que, on effectue l'étape supplémentaire suivante :

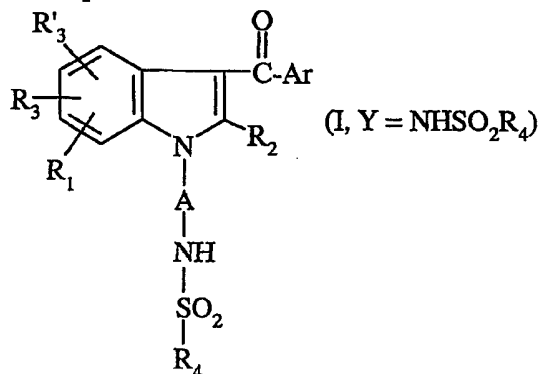
c1) on traite le composé obtenu de formule :



par un agent oxydant.

13. Procédé selon la revendication 10 pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe  $N(R_7)SO_2R_4$  avec  $R_7$  différent de H, à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe  $NHSO_2R_4$ , caractérisé en ce que, on effectue l'étape supplémentaire suivante :

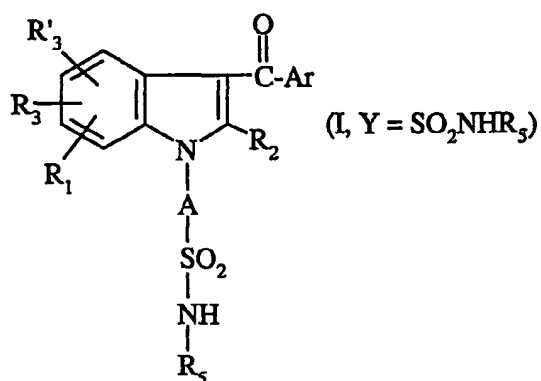
c2) on traite le composé obtenu de formule :



par un agent alkylant, en présence d'une base.

14. Procédé selon la revendication 10 pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe  $SO_2NR_5R_6$  à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe  $SO_2NHR_5$ , caractérisé en ce que, on effectue l'étape supplémentaire suivante :

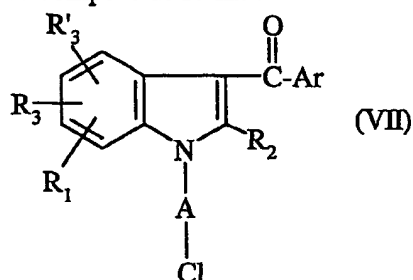
c3) on traite le composé obtenu de formule :



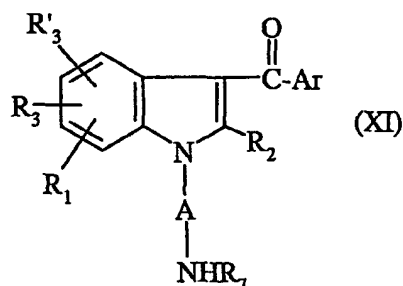
par un agent alkylant, en présence d'une base.

15. Procédé selon la revendication 10 pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> ou un groupe NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, caractérisé en ce que :

b4) on transforme le composé de formule :



en un composé de formule :

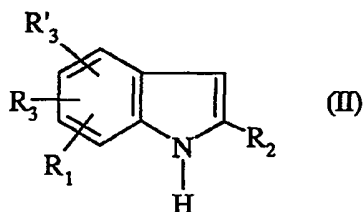


dans laquelle R<sub>7</sub> est tel que défini pour (I) ;

c4) on traite par un halogénure de formule HalSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> ou respectivement HalSO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> ont les significations données à la revendication 1 pour un composé de formule (I).

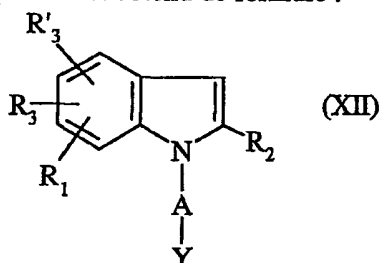
16. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, de ses sels et/ou solvats, caractérisé en ce que :

i) on traite un indole de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R'_3$  sont tels que définis pour le composé de formule (I) par un halogénure de formule Hal-A-Y (V) dans laquelle -A- et Y sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, en présence d'une base ;

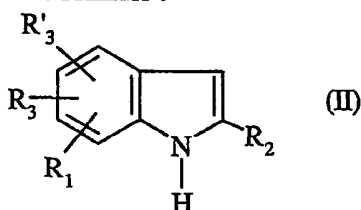
ii) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par un halogénure d'acide de formule ArCOHal (III) dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal est un atome d'halogène.

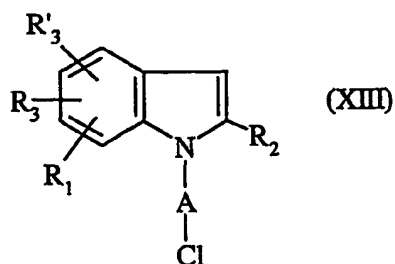
17. Procédé selon la revendication 16, caractérisée en ce que :

i1) on traite un indole de formule :



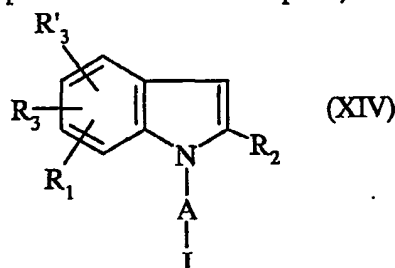
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R'_3$  sont tels que définis pour le composé de formule (I), avec un composé de formule Z-A-Cl (VI) dans laquelle -A- est tel que défini pour le composé de formule (I) à la revendication 1 et Z représente un groupe hydroxyle ou un atome d'halogène ;

i2) éventuellement, on traite le composé ainsi obtenu de formule :



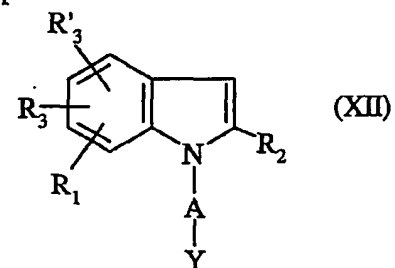
par l'iodure de sodium ;

i3) on traite le composé ainsi obtenu à l'étape i1) ou à l'étape i2) de formule :



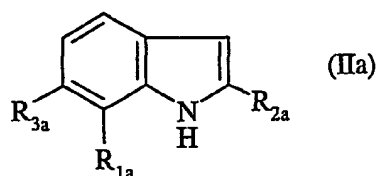
5 par un anion de formule  $Y^-$ , Y étant tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1 ;

ii) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



10 par un halogénure d'acide de formule  $ArCOHal$  (III) dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule (I) à la revendication 1 et Hal est un atome d'halogène.

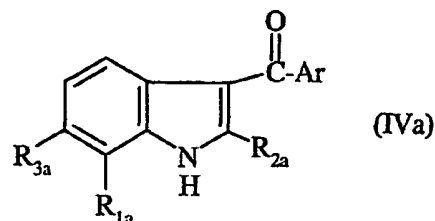
18. Un composé de formule :



dans laquelle :

- 15
- $R_{1a}$  représente un atome de chlore ou de brome ou un méthyle ;
  - $R_{2a}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
  - $R_{3a}$  représente l'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, ou un méthyle.

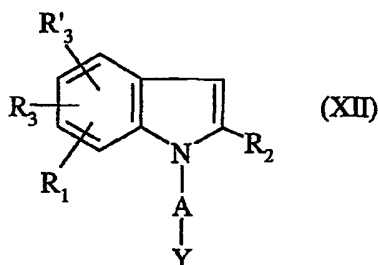
19. Un composé de formule :



dans laquelle :

- $R_{1a}$  représente un atome de chlore ou de brome ou un méthyle ;
- $R_{2a}$  représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;
- $R_{3a}$  représente l'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, ou un méthyle ;
- Ar est tel que défini pour les composés de formule (I).

20. Un composé de formule :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$  et Y sont tels que définis pour (I) à la revendication 1.

21. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.
22. Composition pharmaceutique selon la revendication 21, contenant de 0,1 à 1000 mg de principe actif, sous forme d'unité de dosage dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.
23. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.
24. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation de médicaments destinés à combattre toute pathologie dans laquelle les récepteurs aux cannabinoïdes  $CB_2$  sont impliqués.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 01/03665

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/12 A61K31/404 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 00860 A (SANOFI) 9 January 1997 (1997-01-09) cited in the application claims	1,21,24
A	US 5 532 237 A (MICHEL GALLANT ET AL.) 2 July 1996 (1996-07-02) cited in the application claims	1,21,24
P,A	WO 01 28557 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT) 26 April 2001 (2001-04-26) claims	1,21,24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2002

Date of mailing of the international search report

10/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-9016

Authorized officer

Van Bijlen, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/03665

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9700860	A	09-01-1997	FR 2735774 A1	27-12-1996
			AT 207054 T	15-11-2001
			AU 717858 B2	06-04-2000
			AU 6363296 A	22-01-1997
			BR 9608640 A	18-05-1999
			CA 2225379 A1	09-01-1997
			CN 1192732 A	09-09-1998
			CZ 9704143 A3	15-07-1998
			DE 69616056 D1	22-11-2001
			DK 833818 T3	11-02-2002
			EE 9700345 A	15-06-1998
			EP 0833818 A1	08-04-1998
			WO 9700860 A1	09-01-1997
			HU 9900019 A2	28-10-1999
			JP 11507937 T	13-07-1999
			NO 975989 A	19-02-1998
			PL 324185 A1	11-05-1998
			SK 173597 A3	04-11-1998
			TR 9701660 T1	21-04-1998
			US 6013648 A	11-01-2000
US 5532237	A	02-07-1996	AU 703913 B2	01-04-1999
			AU 4616696 A	04-09-1996
			CA 2211836 A1	22-08-1996
			WO 9625397 A1	22-08-1996
			EP 0809630 A1	03-12-1997
			JP 3033076 B2	17-04-2000
WO 0128557	A	26-04-2001	AU 1095101 A	30-04-2001
			WO 0128557 A1	26-04-2001



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No  
PCT/FR 01/03665

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D209/12 A61K31/404 A61P43/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 00860 A (SANOFI) 9 janvier 1997 (1997-01-09) cité dans la demande revendications	1,21,24
A	US 5 532 237 A (MICHEL GALLANT ET AL.) 2 juillet 1996 (1996-07-02) cité dans la demande revendications	1,21,24
P,A	WO 01 28557 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT) 26 avril 2001 (2001-04-26) revendications	1,21,24

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 avril 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/04/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**  
Renseignements relatifs aux Membres de familles de brevets

Demande internationale No  
PCT/FR 01/03665

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9700860	A	09-01-1997	FR 2735774 A1	27-12-1996
			AT 207054 T	15-11-2001
			AU 717858 B2	06-04-2000
			AU 6363296 A	22-01-1997
			BR 9608640 A	18-05-1999
			CA 2225379 A1	09-01-1997
			CN 1192732 A	09-09-1998
			CZ 9704143 A3	15-07-1998
			DE 69616056 D1	22-11-2001
			DK 833818 T3	11-02-2002
			EE 9700345 A	15-06-1998
			EP 0833818 A1	08-04-1998
			WO 9700860 A1	09-01-1997
			HU 9900019 A2	28-10-1999
			JP 11507937 T	13-07-1999
			NO 975989 A	19-02-1998
			PL 324185 A1	11-05-1998
			SK 173597 A3	04-11-1998
			TR 9701660 T1	21-04-1998
			US 6013648 A	11-01-2000
US 5532237	A	02-07-1996	AU 703913 B2	01-04-1999
			AU 4616696 A	04-09-1996
			CA 2211836 A1	22-08-1996
			WO 9625397 A1	22-08-1996
			EP 0809630 A1	03-12-1997
			JP 3033076 B2	17-04-2000
WO 0128557	A	26-04-2001	JP 10508870 T	02-09-1998
			AU 1095101 A	30-04-2001
			WO 0128557 A1	26-04-2001